

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N° 418

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

René BAUDAIS

Né à Rennes, le 3 septembre 1890
Ancien interne des hôpitaux de Rennes
Licencié ès sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

Réactions et Accidents consécutifs

AUX INJECTIONS D'ARSENO-BENZOL

(Salvarsan et néo-salvarsan) d'après 2743 injections

Président : M. ROGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1914

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1914

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

René BAUDAIS

Né à Rennes, le 3 septembre 1890
Ancien interne des hôpitaux de Rennes
Licencié ès sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES

Réactions et Accidents consécutifs

AUX INJECTIONS D'ARSENIO-BENZOL

(Salvarsan et néo-salvarsan) d'après 2743 injections



Président : M. ROGER, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1914

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

Anatomie.	MM	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET	WEISS
Physique médicale.	DESCREZ	BLANCHARD
Chimie organique et Chimie générale.	ACHARD	WIDAL
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	TEISSIER	LEJARS
Pathologie et Thérapeutique générales.	PIERRE MARIE	PRENANT
Pathologie médicale.	AUGUSTE BROCA	POUCHET
Pathologie chirurgicale.	MARFAN	CHANTEMESSE
Anatomie pathologique.	THOINOT	LELUTTE
Histologie.	ROGER	DEBOVE
Opérations et appareils.	LANDOUZY	GILBERT
Pharmacologie et matière médicale.	CHAUFFARD	HUTINEL
Thérapeutique.		
Hygiène.		
Médecine légale.		
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		
Pathologie expérimentale et comparée.		
Clinique médicale.		
Maladies des enfants.		
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.		
Clinique des maladies du système nerveux.		
Clinique chirurgicale.		
Clinique ophtalmologique.		
Clinique des maladies des voies urinaires.		
Clinique d'accouchements.		
Clinique gynécologique.		
Clinique chirurgicale infantile.		
Clinique thérapeutique.		

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LERI	RICHAUD
BERNARD	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	JEANNIN	MAILLARD	ROUVIERE
BRUMPT	JOUSSET (A.)	MOCQUOT	SAUVAGE
CAMUS	LABBE (H.)	MULON	SCHWARTZ (A.)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE	NICLOUX	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
CHEVASSU	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
COUVEJAS	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GOUGEROT	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN
GREGOIRE	LEREBOULLET	RIBIERRE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE ET DE MA MÈRE

A MES FRÈRES, MES PARENTS ET MES AMIS

823
644

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE
ET DE L'HOTEL-DIEU DE RENNES

A MESSIEURS LES DOCTEURS BODIN, DAYOT,
FOLLET, LE DAMANY, LE MONIET, VÉRON,
CHEVREL, MARQUIS.

*J'offre ici l'hommage de ma
profonde reconnaissance.*

418

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROGER

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage très respectueux.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
Réactions et Accidents consécutifs
AUX INJECTIONS D'ARSÉNO-BENZOL
(Salvarsan et Néo-Salvarsan) d'après 2743 injections

INTRODUCTION

La question de la salvarsanothérapie est encore à l'ordre du jour. Si l'accord semble se faire pour admettre l'activité thérapeutique de cette médication, il n'en est pas de même en ce qui concerne la posologie, la manière de diriger le traitement, les indications et contre-indications. Mais le point le plus discuté, celui qui empêche jusqu'ici la salvarsanothérapie de prendre l'extension qui serait souhaitable, tant pour l'intérêt personnel des malades que pour la prophylaxie de la syphilis, c'est la question des accidents qui lui sont attribués. Ces accidents sont des plus variés, et le nombre des observations publiées est considérable. Quelques auteurs ont rassemblé récemment les cas qui ont été suivis de mort et la lecture de ces observations est vraiment de nature à effrayer le médecin sur la responsabilité qu'il encourt. A la réflexion, cependant, on voit que le rapport de ces cas malheureux au nombre total des injections faites jusqu'à ce jour est extrêmement petit. D'autre part, la très grande majorité

de ces cas s'expliquent rationnellement et de ces explications naissent un ensemble de règles qui permettront d'éviter qu'ils se renouvellent. Déjà relativement très rares, ils tendent à le devenir de plus en plus. Tant qu'aux accidents non mortels, mais offrant encore un certain caractère de gravité, nous les croyons rares et susceptibles d'être évités.

Pendant l'année d'externat que nous avons passée dans le service de M. le professeur Bodin, à l'Hôtel-Dieu de Rennes, nous l'avons vu pratiquer et avons pratiqué nous-même sous sa direction un assez grand nombre d'injections. Nous avons été frappé du peu de gravité des réactions consécutives. M. le Dr Bodin a bien voulu mettre à notre disposition toutes ses observations hospitalières ainsi que sa statistique personnelle concernant sa clientèle de ville, de telle sorte que c'est presque sur l'ensemble des injections pratiquées à Rennes depuis le début de la salvarsanothérapie que peuvent porter nos recherches. Nous n'avons trouvé aucun cas mortel et quelques cas seulement de réactions assez vives pour avoir pu causer quelque inquiétude. Il serait évidemment téméraire d'affirmer qu'il en sera toujours ainsi et qu'un accident plus sérieux ne pourra d'un jour à l'autre survenir. Toutefois, il nous est permis de penser que les soins apportés à la technique, la prudence avec laquelle la médication est appliquée ne sont pas étrangers à son innocuité.

Le plan de ce travail est le suivant. Nous passerons d'abord en revue les accidents qui ont été signalés après les injections d'arséno-benzol ainsi que les théories qui ont essayé de les expliquer. Nous résumerons ensuite très brièvement les observations dont nous parlions plus haut, et dirons quelques mots de la technique suivie pour ces injections. Il nous semble que de ces faits, la conclusion se dégagera d'elle-même. Nous laisserons délibérément de côté tout ce qui a rapport aux résultats thérapeu-

tiques (1), nous attachant seulement à l'étude des réactions consécutives aux injections.

Nous voudrions ainsi faire partager au lecteur notre conviction que le salvarsan n'est pas le corps dangereux pour lequel on voudrait trop le faire passer et que, hormis les cas heureusement fort rares qui semblent relever de la fatalité et défier la prudence humaine, les inconvénients qu'entraîne son emploi ne sont pas plus grands que ceux d'un grand nombre de médicaments aujourd'hui classiques et justement estimés.

A M. le professeur Bodin, qui a bien voulu inspirer et guider ce travail, nous sommes heureux d'exprimer ici notre bien vive gratitude.

1. L'étude des résultats thérapeutiques obtenus fera l'objet d'un travail ultérieur.

PREMIERE PARTIE

ACCIDENTS ET RÉACTIONS OBSERVÉES A LA SUITE DES INJECTIONS D'ARSÉNO-BENZOL, ET HYPOTHÈSES SUR LEUR ORIGINE.

CHAPITRE PREMIER

REVUE D'ENSEMBLE DES ACCIDENTS OBSERVÉS APRÈS L'EMPLOI DU SALVARSAN ET DU NÉO-SALVARSAN

Les accidents observés après l'emploi du salvarsan ou du néo-salvarsan peuvent être divisés en deux groupes d'importance fort inégale. — Les accidents locaux, ou tout au moins d'origine locale, et les accidents généraux. Nous allons les étudier successivement.

ACCIDENTS LOCAUX CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES

Quelques mots sur la technique — Nous rappelons, seulement pour mémoire, que ces injections ont été pratiquées soit dans la région sous-scapulaire ou interscapulaire, soit en pleine région fessière, par exemple au point de Duhot, à l'union du tiers moyen et du tiers externe d'une ligne unissant l'épine iliaque antéro-supérieure à la pointe du coccyx, soit enfin dans la masse sacro-lombaire (Milian, Balzer).

Le mode de préparation du médicament a donné lieu à de nombreuses techniques pouvant se ramener à quelques types principaux :

Pour le 606 : la solution aqueuse acide, l'émulsion aqueuse neutre, l'émulsion huileuse,

Pour le 914 : la solution aqueuse, l'émulsion huileuse.

La solution acide de 606 était obtenue en dissolvant simplement la quantité de médicament à injecter dans 6 à 7 centimètres cubes d'eau stérilisée chaude ou froide.

L'émulsion aqueuse neutre de 606 s'obtenait en dissolvant le salvarsan dans la solution de soude, puis l'étendant d'eau distillée stérile, puis en neutralisant par l'acide acétique (Wechselmann). Ce procédé a subi des modifications avec chaque auteur.

L'émulsion huileuse de 606 est employée le plus souvent d'après le procédé de Lévy-Bing et Lafay — Le 606, placé dans un mortier stérile est broyé finement à sec pendant quelques secondes, puis l'excipient huileux (huile d'œillette, lanoline et camphre) est versé goutte à goutte dans le mortier pendant qu'on achève la trituration. Ce procédé qui serait fort compliqué est simplifié dans la pratique par l'emploi d'émulsion huileuse préparée à l'avance et conservée en ampoules privées d'air et scellées.

La solution aqueuse de 914, se prépare très simplement en dissolvant la dose à injecter dans quelques centimètres cubes d'eau distillée stérile.

L'émulsion huileuse de 914, se prépare comme celle du 606. Dans la pratique, on ne se sert que d'ampoules préparées à l'avance, contenant exactement 1 centimètre cube d'excipient et 20, 30 ou 40 centigrammes de néo-salvarsan (Balzer).

Après toutes ces injections, les accidents qui peuvent survenir diffèrent comme nature et comme intensité selon qu'il s'agit de solutions aqueuses ou d'émulsions huileuses.

Les accidents consécutifs à l'emploi de solutions aqueuses peuvent être immédiats ou plus tardifs, survenant dans les jours qui suivent l'injection.

L'accident immédiat le plus marquant est la douleur. Cette douleur qui survient à peu près constamment est extrêmement vive, atroce dans quelques cas, arrachant des cris au malade, pouvant même parfois, par son intensité, provoquer des lypothymies ou des syncopes. Elle peut persister plusieurs jours avec ce degré de vivacité et dans ce cas, empêcher tout sommeil, nécessiter l'emploi de morphine, de novocaïne ou d'hypnotiques divers. Le plus fréquemment, elle s'atténue progressivement, mais dure en général assez longtemps après l'injection.

MM. Gaucher, Gougerot et Guggenheim ont signalé deux cas d'embolies pulmonaires survenues immédiatement après l'injection et dont la guérison fut d'ailleurs rapide.

Dans les jours qui suivent l'injection, on observe les divers modes de la réaction locale. Cette injection intramusculaire de salvarsan produit toujours un foyer de nécrose qui s'entoure d'une zone de réaction conjonctive. On constate du gonflement, de la rougeur, de la chaleur persistant pendant un temps fort variable, quelquefois fort long. Parfois cet aspect peut devenir pseudo-phlegmoneux.

L'évolution de ce foyer nécrosé est variable. Dans les cas favorables, qui sont d'ailleurs les plus nombreux, le médicament se résorbe progressivement et tout revient à la normale. Parfois, il se transforme en un kyste, le plus souvent séreux : ou bien il persiste des indurations persistantes (neuf mois dans un cas de Hallopeau). Ce sont les « boules de 606 », de Gaucher, Gougerot et Guggenheim, les « dépôts d'arsenic », de Jeanselme et Touraine, les « salvarsanômes », de Hildebrand. Elles résultent de l'enkystement de ce foyer de nécrose produit par l'injection.

Dans des cas plus malheureux, il se développa un abcès, soit stérile, soit septique (tel un cas mortel de Willige (*Münch. Med., Woch.*, 15 nov. 1910), ou bien la nécrose s'étendit anormalement et l'incision chirurgicale put paraître nécessaire. On constata alors de vastes foyers de nécrose, la dégénérescence des muscles, la thrombose des vaisseaux et des lymphatiques, les nerfs traversant à nu la poche,

et des décollements, des fusées irradiant loin du foyer initial.

D'autres accidents ont été observés, de ce fait que les veines proches du foyer de l'injection sont presque constamment thrombosées. De ces coagulations, des caillots peuvent se détacher et provoquer des embolies tardives. Il existe plusieurs cas de mort par ce mécanisme. Ces thromboses peuvent s'étendre et atteindre les membres inférieurs, comme dans les deux cas qu'a signalés M. Gauthier. Peut-être s'agit-il là cependant d'une faute d'asepsie.

A ces accidents, il convient d'ajouter les périnévrites et les névralgies sciatiques causées par le voisinage de l'injection et qui ont été fréquemment observées.

Toutes ces réactions ont suivi surtout les injections intramusculaires aqueuses du 606. On connaît peu celles que pourrait produire le 914, cette technique étant déjà presque abandonnée quand ce dernier produit fut lancé. On sait cependant que les phénomènes douloureux sont moins intenses, bien que susceptibles de déterminer chez les malades une impotence de quelques jours. La réaction locale existe toujours, peut-être moins marquée. Les accidents plus graves sont exceptionnels.

Les accidents consécutifs à l'emploi d'émulsions huileuses sont d'une gravité bien moindre. La douleur existe encore bien que, très souvent, l'injection soit indolore au moment où elle est pratiquée. Au point injecté, le malade ressent seulement une pesanteur devenant douloureuse deux heures environ après l'injection. Cette douleur dure, chez certains malades cinq à six heures, chez d'autres dix à douze (Balzer) mais en diminuant progressivement. Dans la grande majorité des cas, elle est supportable et n'empêche nullement les malades de vaquer à leur occupations. Dans certains cas, cependant, elle peut nécessiter encore l'usage de calmants.

La réaction locale se traduit seulement par un peu d'empatement de la région fessière pendant les deux ou trois premiers jours. Quelques malades sont obligés de rester

étendus deux ou trois jours, mais le plus grand nombre n'ont aucun trouble fonctionnel.

On retrouve avec les injections huileuses les kystes arsenicaux que nous avons déjà décrits plus haut, poches contenant 50 à 60 centimètres cubes de liquide séro-sanguinolent, ayant peu de tendance à la résorption, n'empêchant pas néanmoins absolument l'absorption de l'arsénobenzol (Spillmann et Simon).

L'étude des accidents produits par les injections intramusculaires aqueuses n'a guère qu'un intérêt rétrospectif, ces injections étant aujourd'hui à peu près complètement abandonnées. Les injections huileuses, au contraire, sont encore employées régulièrement par un certain nombre d'auteurs. Elles sont indiquées dans les cas où l'injection intra-veineuse est impossible. Mais elles n'ont plus guère qu'une importance secondaire, les injections intra-veineuses donnant des résultats thérapeutiques au moins égaux, permettant mieux le contrôle de l'élimination et ayant l'avantage considérable d'être absolument indolores.

ACCIDENTS LOCAUX, CONSÉCUTIFS AUX INJECTIONS INTRA-VEINEUSES

Les injections intra-veineuses de salvarsan sont faites suivant deux méthodes principales : soit en solution acide très diluée (simple dissolution du produit dans le sérum physiologique), soit en solution alcaline (pour l'obtention de laquelle on ajoute à la solution acide, une lessive de soude jusqu'à neutralisation exacte). Quelques auteurs enfin, dépassent même un peu cette dose de soude de façon à obtenir une solution nettement alcaline.

Les injections intra-veineuses de salvarsan, comme celles de néo-salvarsan sont, si elles sont correctement faites, complètement indolores. Tout au plus, quelques malades accusent-ils un peu d'engourdissement du membre injecté, une légère douleur très supportable, une impression de chaleur sur le trajet de la veine injectée. Ces

phénomènes sont assez minimes pour que, le plus souvent, les malades ne les accusent pas spontanément.

C'est seulement dans le cas où une petite quantité de liquide fuse, hors de la veine, dans le tissu cellulaire sous-cutané, ce qui se produit quand l'aiguille est sortie de la veine ou l'a traversée de part en part, que l'on observe une douleur vive, une sensation de cuisson. Les quelques gouttes, ainsi passées dans le tissu cellulaire sous-cutané, y déterminent une légère réaction, sous forme d'une petite tuméfaction, d'une nodosité sans importance, et dont la résorption est rapide.

Il existe des observations d'accidents locaux beaucoup plus graves (nécroses, brides cicatricielles consécutives) provenant de ce qu'une quantité notable de la solution avait été injectée ainsi dans le tissu sous-cutané. Elles n'offrent guère d'intérêt pratique, la faute de technique étant alors trop grossière. L'injection intra-veineuse étant complètement indolore, il est en effet évident que l'opérateur doit l'interrompre aussitôt que le malade éprouve une douleur un peu vive, ce qui se produit dès les premières gouttes fourvoyées hors de la veine.

Les injections de 606 ont déterminé des indurations de la veine injectée par suite de la formation de thromboses. C'est un accident relativement rare. Vers le cinquième ou sixième jour, on constate que le vaisseau est transformé en un cordon dur, appréciable au toucher, ne présentant ni rougeur, ni douleur, n'occasionnant pas de fièvre, comme ce serait le cas dans une phlébite, pouvant persister indéfiniment, ou au contraire s'améliorer lentement. A l'examen histologique on a constaté l'intégrité de la paroi veineuse, adventice, musculuse et conjonctive moyenne, seul l'endothélium a disparu et on en retrouve les débris par lambeaux à la périphérie du caillot qui obstrue la veine. Ce caillot a la structure de tous les thrombus : couches concentriques s'établissant de l'extérieur à l'intérieur.

Quelle est la cause de cet accident ? MM. Darier et Cottenot (Soc. méd. des Hôpitaux, mars 1911) ont établi qu'il

faut incriminer l'hyperalcalinité de la solution qui a une action néfaste sur l'endothélium veineux et que le moyen d'éviter ces accidents est d'injecter des solutions juste alcalines. Peut-être, aussi, faut-il dans quelques cas incriminer les fautes d'asepsie.

On a signalé des cas très curieux de thromboses à distance, dont les plus typiques sont ceux de Clingestein (*Fall von Thrombose a distance nach Intravenösen salvarsan-Injektion* [*Dermatologische Zeitschrift*, 1911, t. XVIII]) et de Klausner (*Fern-thrombose nach endovenösen Salvarsan-Injektion* [*Münch. Med. Woch.*, 1912, n° 6]). Il s'agit de malades ayant reçu, l'une fille de vingt-deux ans, 30 centigrammes, l'autre homme de quarante-sept ans, 60 centigrammes de 606, intra-veineux. Douze jours après dans le premier cas, dix-sept jours dans le deuxième, il s'était formé un gros abcès intra-musculaire à la cuisse, d'allure torpide, qui nécessita une incision chirurgicale et dont la guérison demanda quatre mois dans le premier cas, quinze jours dans le deuxième. Il semble fort probable que ces faits exceptionnels doivent être rattachés à une faute d'asepsie.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer d'accidents locaux après les injections intra-veineuses dont nous avons recueilli les observations. En effet, la règle suivie au cours de ces injections a toujours été de suspendre l'opération à la moindre douleur accusée par le malade ou à la moindre difficulté de passage du liquide; en ce cas, une autre ponction veineuse est pratiquée. Tout au plus, chez quelques malades, il s'est produit un gonflement légèrement douloureux, ne durant que peu de temps (un à trois jours) et disparaissant sans laisser de traces. Ces cas sont relatifs à des ponctions veineuses qui n'ont pas été réussies du premier coup.

ACCIDENTS GÉNÉRAUX

Les réactions qui peuvent survenir après une injection de salvarsan ou de néo-salvarsan, peuvent être classées

selon leur gravité en deux groupes : les réactions faibles se traduisant par ce qu'on a appelé les petits accidents du 606 (ou 914) et les réactions fortes se traduisant par des accidents graves.

Parmi les premières, se classent les cas où le malade n'a éprouvé que quelques phénomènes anormaux, très légers, d'une durée de quelques jours au maximum et ne l'empêchant pas en général de vaquer à ses occupations habituelles. Les secondes se définissent d'elles-mêmes ; elles se manifestent par des symptômes graves qu'il est possible, en général, de rattacher à des lésions bien systématisées d'un ou plusieurs des appareils viscéraux.

C'est là, évidemment, une division beaucoup trop schématique, et tous les cas intermédiaires sont possibles. On pourrait notamment, et nous serons obligé de le faire plus loin pour exposer les accidents que nous avons personnellement observés, subdiviser en plusieurs groupes les réactions faibles. Mais, il est impossible dans un exposé général, de conserver toutes ces subdivisions. Ce sont là questions de nuances, qu'il est toujours facile d'apprécier pour un cas déterminé.

Nous décrirons donc tout d'abord les petits accidents, puis les accidents graves ; enfin, nous dirons quelques mots des accidents mortels qui ont été publiés jusqu'ici.

PETITS ACCIDENTS DU SALVARSAN

Parmi ces accidents, quelques-uns ont pour caractéristique de se produire, soit dans le courant, soit vers la fin de l'injection. Leur description se présente tout naturellement en premier lieu.

Un assez grand nombre de malades accusent pendant le cours de l'injection, parfois dès son début, des sensations gustatives très spéciales. Il s'agit d'un goût éthéré, salé, ou alliacé assez désagréable. Ces malades n'analysent pas bien, le plus souvent, la sensation éprouvée, et croient tout aussi bien qu'il s'agit d'une odeur répandue dans la pièce.

D'après M. Milian, ce phénomène coïncide souvent avec un degré appréciable de ralentissement du pouls.

Plus rarement, on peut observer des hypersécrétions glandulaires, particulièrement des larmes. Le malade sent subitement « de l'eau » envahir ses fosses nasales, ce qui le contraint à un léger reniflement. Parfois même, la sécrétion est assez abondante pour que les yeux s'injectent de larmes et qu'il se produise des pleurs véritables. C'est en quelque sorte un « rhume de cerveau immédiat » (Milian) capable de se prolonger vingt-quatre heures et davantage. Un phénomène analogue, mais très rare, est l'hypersécrétion salivaire, la salive se produisant abondamment dans la bouche et contraignant le malade à cracher.

Ces sécrétions glandulaires s'expliquent aisément par l'action vaso dilatatrice du salvarsan, action qui se justifie par les phénomènes congestifs du visage (rougeur de la face, injection des conjonctives) qui sont assez fréquents vers le milieu ou la fin de l'injection. Cependant, dans d'autres cas, au contraire, on observe une soudaine pâleur de la face, avec tendance à la syncope.

On peut encore observer, comme phénomènes immédiats : des nausées, parfois même un vomissement ; un frisson, débutant peu après l'injection, le plus souvent faible, parfois intense, violent, produisant le tremblement et le claquement des dents. Il s'accompagne alors le plus souvent d'une élévation assez forte de température (39 ou 40 degrés). Il s'agit déjà ici d'une réaction sérieuse.

Mais les phénomènes les plus intéressants sont ceux qui surviennent dans la journée de l'injection, disparaissant le plus souvent dans la nuit suivante, pouvant durer plus rarement deux à trois jours. Parmi eux, l'un des plus intéressants et des mieux étudiés est la fièvre.

Fièvre. — On doit, avec Brückler, diviser ces réactions fébriles en exogènes, dues aux impuretés minérales ou bactériennes de l'eau distillée employée comme véhicule et en endogènes dont les causes sont moins évidentes.

Éliminons de suite la fièvre d'origine exogène, réaction banale, n'offrant qu'un intérêt médiocre, puisqu'elle s'ob-

serverait tout aussi bien avec toute autre injection intra-veineuse impure ; du sérum artificiel, par exemple. Elle devient d'ailleurs exceptionnelle depuis que l'attention a été attirée sur la nécessité d'employer de l'eau stérilisée et fraîchement distillée dans des appareils non métalliques, et surtout depuis qu'on a réduit au minimum la quantité d'eau employée, comme dans la méthode de Ravaut.

Mais en dehors de celle-ci, il existe donc un fièvre d'origine, endogène, spécifique. En effet, malgré les précautions les plus minutieuses prises pour stériliser l'eau destinée à l'injection, pour la débarrasser de ses impuretés minérales et bactériennes, on observera encore des réactions fébriles. Nous en donnerons plus loin la pathogénie. Pour le moment, nous voulons seulement : 1° étudier les caractères de la fièvre qui suit généralement la première injection ; 2° étudier les variations que subira cette réaction fébrile à la suite des injections ultérieures.

Admettons que cette injection ait été faite, par exemple, à dix heures du matin, on verra en général la température monter assez rapidement pour atteindre vers quatre heures ou six heures du soir son maximum, d'ailleurs très variable : 38 degrés, 38°5, 39 degrés ou même 40 degrés. A minuit, habituellement, la défervescence est complète. Cependant, la chute de température peut ne se produire que le lendemain.

Dans ce type de fièvre, donc, et c'est là le fait important, le lendemain, la température est revenue à la normale.

Dans la majorité des cas, cette fièvre obéit aux lois suivantes (Jeanselme) :

1° Le salvarsan ne produit pas de fièvre à un individu indemne de syphilis ;

2° La fièvre de première injection ne se manifeste pas chez un syphilitique en période de silence. Elle n'apparaît que si l'injection est en période active ;

3° L'intensité de la fièvre n'est nullement proportionnelle à la dose ;

4° Cette fièvre de première injection est la règle, mais elle n'est ni constante, ni nécessaire.

Dans les cas tels que ceux de syphilis maligne précoce, dans lesquels il existe une fièvre causée et entretenue par l'infection syphilitique, la première injection de salvarsan provoque d'abord une exacerbation de cette fièvre, mais détermine ensuite une prompte et durable défervescence. Elle agit sur la fièvre syphilitique comme la quinine sur l'accès paludéen (Jeanselme).

Quelques auteurs (Wechselmann, Ravaut) ont signalé une légère hypothermie aussitôt après l'injection, précédant l'hyperthermie consécutive. Le fait doit être relativement rare.

Cette réaction fébrile se reproduit-elle identiquement après les injections suivantes ? Le plus souvent non, elle tend à s'atténuer de plus en plus. MM. Leredde et Kuene-mann ont exprimé ce fait dans la formule suivante : « Lorsqu'il y a réaction thermique au moment d'une première injection, la réaction qui suit la deuxième injection est moins forte, et celle qui suit la troisième injection moins forte encore. D'autre part, lorsqu'on fait, à trois mois d'intervalle, deux séries de traitement à un malade déterminé, les réactions thermiques de la deuxième série sont normalement moins fortes que celles de la première. ».

Tout récemment, M. Ravaut a exprimé la même idée en paraphrasant la loi de Bouillaud : « Chez un syphilitique présentant des lésions actives évidentes et qui n'a pas été récemment traité, l'apparition d'une réaction fébrile après la première injection est la règle, l'absence de réaction fébrile, l'exception. Au contraire, aux injections suivantes, l'absence de fièvre est la règle, l'existence de fièvre l'exception. »

Ces lois se vérifient à peu près constamment chez les malades atteints de syphilis banale. Les réactions fébriles décroissent, dans une même série, d'injection en injection, bien que cependant, d'injection en injection, les doses augmentent.

Mais il est une catégorie de malades chez lesquels les

choses ne se passent pas ainsi : ce sont ceux qui sont frappés de syphilis nerveuse. Beaucoup d'auteurs, voyant au cours du traitement survenir chez ces malades des réactions fébriles à la troisième, quatrième injection, ont cru que ces réactions n'obéissaient à aucune règle fixe. M. Leredde a observé cependant qu'elles se ramènent en général au type thermique suivant : « Une première injection faite, comme il est de règle, à dose faible, ne provoque pas de réaction : une deuxième injection à dose plus forte, amène une action fébrile. Fait-on une troisième injection à dose égale à celle de la deuxième, il n'y a plus de réaction. Une quatrième à dose plus forte, la réaction se reproduit. »

Les exceptions à cette règle ne sont pas rares, mais, d'une façon comme de l'autre, en poursuivant le traitement méthodiquement, il arrive un moment où l'on n'observe plus de réaction thermique même en augmentant la dose.

En dehors de la fièvre, d'autres accidents généraux sans gravité sont aussi d'une très grande fréquence. Le malade éprouve souvent une sensation de fatigue, de malaise difficile à définir ; il est las, n'a pas d'entrain à ses affaires, est fatigué du moindre effort. Un autre symptôme très pénible est la céphalée, souvent très forte pendant les trois premières heures ou vers le deuxième ou troisième jour. Elle peut s'accompagner dans quelques cas de vertiges, de bourdonnements d'oreille (petit méningotropisme de Sicard). Un état nauséux, analogue au mal de mer peut s'établir et détermine alors une anoxerie à peu près complète. Assez fréquemment surviennent de véritables vomissements. Les injections de salvarsan ou de néo-salvarsan déterminent aussi très fréquemment de la diarrhée pendant la journée ou les quelques jours qui les suivent, surtout chez les sujets qui présentent antérieurement quelques troubles de l'appareil digestif.

Certains injectés présentent du prurit, parfois pur, non accompagné d'éruption cutanée ; le plus souvent accompagné d'érythèmes papuleux ou urticariens, discrets, qui n'ont rien de commun avec les érythèmes scarlatiniformes ou morbilliformes accompagnant les réactions graves. Ces

petites éruptions passent très facilement inaperçues et ne sont constatées qu'à un examen minutieux.

D'autres phénomènes très intéressants sont les douleurs éprouvées par certains malades. Leur violence est variable. Elles peuvent être, soit articulaires et siégeant aux épaules, aux genoux, aux doigts, à la colonne vertébrale, soit lombaires, forçant quelquefois le patient à marcher courbé en deux.

Chez les tabétiques on observe à peu près constamment la réapparition ou l'aggravation des phénomènes douloureux. Chez ces malades, ils débutent en général quelques heures après l'injection et durent une journée ou deux, rarement trois. Leur intensité est parfois très grande. Ils occupent normalement les régions qui ont déjà été intéressées avant le traitement et conservent les caractères des douleurs tabétiques communes (Leredde).

En dehors de tout phénomène douloureux, l'insomnie est assez fréquente pendant les deux ou trois nuits qui suivent l'injection, le malade n'arrivant pas à s'endormir, se tournant et se retournant à tout instant dans son lit sans arriver à trouver de position convenable.

Indépendamment du grand frisson de la réaction immédiate, il peut se produire dans les jours qui suivent l'injection des petits frissons assez légers, survenant de préférence dans la soirée, parfois suivis d'un léger stade de chaleur. Ils n'impressionnent guère le malade, et cependant d'après M. Milian, ils pourraient indiquer la possibilité de l'apparition d'un ictère. Il n'est d'ailleurs pas très rare de voir survenir un léger subictère, très fugace, mais qui doit faire craindre un ictère franc, après les injections ultérieures, et indiquer la plus grande prudence.

Les phénomènes congestifs du visage, déjà mentionnés parmi les accidents immédiats, peuvent persister pendant quelques jours. Le visage reste rouge, congestionné, particulièrement aux joues et aux oreilles. Les lèvres sont vivement colorées, parfois même violacées, gonflées, les conjonctives injectées.

On a signalé des crises nitritoïdes secondaires, ana-

logues, quoique bien moins intenses, à celles que nous décrirons plus loin. Le malade est pris de sensation angoissante, de malaise, de chaleur à la face, qui devient rouge avec congestion des conjonctives, gonflement des lèvres, de la langue, etc.

Un accident fort rare est le délire, dont un cas a été signalé par MM. Gaucher, Gougerot et Thibaut, chez une jeune femme. Ce délire ne dura d'ailleurs que pendant la nuit qui suivit l'injection. Il ne s'agissait nullement là de ces cas de délire apparaissant chez des paralytiques généraux traités par le salvarsan et qui s'expliquent alors très simplement par la réaction de Herxheimer. Des faits semblables ayant été cités après injection de collargol, il est difficile de savoir si le salvarsan est réellement en cause.

Disons, enfin, que si, chez la majorité des malades, la médication par le salvarsan a un effet excellent sur l'état général: forces meilleures, appétit, embonpoint (eutrophie du salvarsan), chez quelques-uns, il se produit un effet contraire, un amaigrissement pouvant atteindre 4 ou 5 kilogrammes au cours de la cure, avec anorexie, joues creuses et teint terreux. Il est légitime de se demander si dans ces cas une vieille tuberculose ne serait pas réveillée par la médication (Milian).

ACCIDENTS GRAVES

Suivant, pour la description de ces accidents le même ordre que nous venons de suivre pour la description des accidents bénins, nous en trouvons un tout d'abord qui se produit au cours ou vers la fin de l'injection, très impressionnant plutôt que d'une gravité réelle: c'est ce que l'on a appelé la crise nitritoïde. Son importance est considérable, car son apparition doit rendre le médecin d'une très grande prudence lors des injections ultérieures.

Cette crise nitritoïde a une apparition subite: « Le malade se plaint brusquement d'une sensation de chaleur au visage et d'oppression. La face est rouge, injectée, les

tempes battent, le pouls devient rapide et vibrant. Puis rapidement ces phénomènes d'éréthisme cessent pour faire place à un état lypothymique qui se prolonge plus ou moins longtemps. Le visage pâlit, le front se couvre de sueur, le pouls est misérable, presque imperceptible et fréquent. Le malade, complètement obnubilé, perd ses urines et vomit. Dans quelques cas, les paupières apparaissent gonflées, parfois le visage tout entier est légèrement œdématié, plus rarement, on observe un œdème de la langue » (Leredde).

En général, cette crise effrayante est courte, durant généralement de dix minutes à un quart d'heure. Exceptionnellement, quelques auteurs ont pu la voir durer une heure et demi, deux heures et même quatre heures (Hoffmann et Jaffé). Parfois l'état syncopal se prolongeant peut nécessiter la respiration artificielle.

Cette crise nitritoïde ne s'observe guère qu'avec le 606, cependant on a constaté quelques cas de phénomènes analogues avec le 914, mais ces cas sont très rares.

Les autres accidents qu'il nous reste à étudier sont extrêmement variés. Ils peuvent être groupés en accidents gastro-intestinaux, hépatiques, rénaux, cardiaques, respiratoires, cutanés et nerveux.

Accidents gastro-intestinaux. — Ils sont très fréquents, ce qui n'a rien d'étonnant, la voie intestinale étant une des voies normales d'élimination de l'arsenic. Nous en avons déjà cité plus haut un certain nombre : nausées, vomissements, diarrhée, sont souvent accusés par les malades ayant présenté une légère réaction. Ce sont, dans ce cas, des accidents sans gravité, d'intensité faible et de peu de durée.

Mais il n'en est plus de même si l'intestin était atteint au moment de l'injection d'une affection chronique. Cette injection peut alors occasionner des accidents graves : diarrhée anormalement prolongée, sensibilité abdominale, coliques douloureuses, altération de l'état général. M. Leredde a publié un cas où une injection de néo-salvasan, chez un malade qui avait présenté

dix-huit mois avant des accidents sérieux d'entérite, fut suivie d'état typhoïde, fièvre, intolérance gastrique, hyperesthésie cutanée, hypertrophie de la rate et du foie, gargouillement et sensibilité dans la fosse iliaque droite, oligurie.

Quelques auteurs (Jacquet, Gaucher et Gougerot) ont signalé des cas d'hématémèses après des injections d'arsénobenzol. Ce sont là des accidents exceptionnels.

Accidents hépatiques. — Ce sont les cas d'ictère que l'on observe de temps à autre après les injections. Ils présentent tous les degrés de gravité: subictère, ictère catarrhal simple, même ictère grave. L'interprétation de ces faits est d'ailleurs souvent difficile, car en leur présence il est toujours permis de penser à la syphilis hépatique.

Quoi qu'il en soit, et sans vouloir préjuger de leur origine, ces ictères ont des caractères variables. Ils apparaissent parfois rapidement, parfois tardivement après l'injection; débutent ou non par une réaction générale, s'accompagnent ou non de décoloration des matières, d'hypertrophie du foie et de la rate. On observe en général un état saburral des voies digestives, des signes d'intoxication biliaire (prurit, anorexie, vomissements). Les urines présentent les réactions habituelles. L'état général est plus ou moins atteint (amaigrissement, faiblesse). La convalescence est parfois longue.

Ces accidents se produisent avec une fréquence toute particulière chez les sujets dont le foie est taré, et tout particulièrement chez les alcooliques, les diabétiques et les saturnins. Nous en citerons plus loin un cas très net chez un de ces derniers.

Accidents rénaux. — La remarque que nous avons déjà faite à propos des accidents hépatiques est encore à répéter ici. la syphilis seule peut, dès son début, déterminer des lésions rénales que le salvarsan ou le néo-salvarsan, loin d'aggraver, pourront guérir.

L'albuminurie est parfois signalée après les injections de salvarsan, mais il s'agit d'une albuminurie légère, passa-

gère, qui semble bien n'être pas causée par le salvarsan lui-même, mais plutôt par les impuretés de l'eau distillée servant d'excipient. L'expérimentation a démontré que le salvarsan ou le néo salvarsan ne déterminaient pas d'albuminurie. Ils sont certainement beaucoup moins nocifs pour le rein que le mercure. Mais si le rein est antérieurement touché, ils peuvent aggraver la lésion et déterminer des accidents fort graves et même mortels. Il existe un certain nombre d'observations de malades morts après injections de 606, mais qui présentaient avant le traitement une notable quantité d'albumine dans leurs urines. La mort est-elle due dans ces cas à la lésion rénale, ou à l'action toxique du médicament non éliminé? Il est fort difficile, en général, de le décider; les symptômes étant à prédominance nerveuse (convulsions, coma) et pouvant être attribués, soit à l'encéphalite hémorragique, soit à l'urémie.

Accidents cardiaques. — On peut observer des hypothermies, des syncopes de durée plus ou moins longue. Nous avons déjà vu que ces phénomènes accompagnent en général la crise nitritoïde. Mais en dehors de ces accidents relativement bénins, on peut voir survenir un état de collapsus progressif, ou même la mort subite. Mais ces accidents ne se produisent que chez des malades atteints antérieurement de lésions cardiaques graves : insuffisance aortique avec hypertrophie cardiaque, aortite syphilitique, sclérose des coronaires, dégénérescence myocardique et dès lors, il n'est guère possible de les attribuer à l'injection, celle-ci n'agissant que comme cause déterminante.

Nous ne faisons que rappeler les cas mortels comme ceux de Kobler, Martius (D^r V. K. à S.), où l'injection intra-veineuse provoqua la rupture d'un anévrisme. Cet accident serait tout aussi bien survenu après une injection de sérum artificiel simple et n'est dû aucunement au salvarsan.

Accidents respiratoires. — Ils sont très rares. Cependant la toux peut accompagner la crise nitritoïde, et quelques malades éprouvent après leur injection une légère oppres-

sion. D'autre part, chez les tabétiques, les injections peuvent provoquer ou rappeler les crises laryngées.

Dans deux cas mortels, la mort semble avoir été déterminée par la dyspnée. Dans l'un (Weichselbaum), le sujet était atteint de tumeur gommeuse du larynx et l'autopsie montra une sténose laryngée au-dessous de la trachéotomie qui avait été pratiquée. Dans l'autre (Westphall), où la mort survint en trente-six heures avec des symptômes de paralysie du diaphragme, l'autopsie montra une méningite spinale récente, surtout accusée au niveau de l'émergence du phrénique. Dans ces deux cas, la mort paraît due à la réaction du tissu syphilitique, à l'agent anti-syphilitique.

Accidents cutanés. — Parmi ces accidents, un certain nombre sont attribués, en général, aux impuretés de l'eau distillée, et s'accompagnent alors des divers petits accidents dus à cette cause (fièvre, vomissements, diarrhée, etc.). Ce sont des érythèmes rubéoliformes, morbilliformes, des éruptions du type érythème polymorphe, de l'herpès. Ces éruptions, tout au moins les premières, sont généralement prurigineuses. Elles apparaissent précocement après l'injection, et le plus souvent, disparaissent en quelques jours.

Les accidents cutanés qu'on s'accorde généralement à attribuer à l'action toxique du salvarsan lui-même, peuvent prendre tous les types précédents, mais être encore du type urticarien, bulleux, et surtout scarlatiniforme. Ils sont également précoces et transitoires, et généralement bénins. Dans quelques cas, ils se sont montrés plus graves, tenaces ou récidivants et s'accompagnaient alors de troubles généraux graves.

Accidents nerveux précoces. — Ces accidents apparaissent de quelques heures à quelques jours après l'injection. On a proposé pour eux le nom de neuro-réactions par opposition aux accidents nerveux tardifs que nous étudierons plus loin, et qu'on désigne généralement sous le nom de neuro récidives.

Parmi ces accidents, les plus fréquents sont ceux qui traduisent des réactions méningées : ce sont les parésies

ou les paralysies d'un ou plusieurs nerfs craniens. Ceux qui sont le plus souvent frappés sont les nerfs moteurs du globe oculaire, le nerf optique, le nerf auditif et le nerf facial. Il s'agit bien là de réactions méningées locales, car si l'on pratique la ponction lombaire on constate, suivant les cas, tous les degrés entre l'hypertension simple du liquide céphalo-rachidien, avec légère augmentation de l'albumine jusqu'aux réactions intenses, caractérisées par une forte réaction cellulaire, grosse augmentation de l'albumine et Wassermann positif avec le liquide.

Si l'on pratique systématiquement, chez tous les malades traités par le salvarsan, l'examen du liquide céphalo-rachidien, on constate avec une très grande fréquence des réactions cytologiques, parfois assez intenses, ne s'accompagnant d'aucun symptôme. Ce sont des réactions méningées frustes qui seraient sans cet artifice complètement ignorées du médecin et du malade.

Toutes ces réactions apparaissent presque toujours à la période secondaire. Elles sont rares à la période du chancre et à la période tertiaire, sauf, évidemment, dans ce dernier cas, si c'est le système nerveux qui est en cause. Elles se produisent aussi chez les parasymphilitiques surtout chez les paralytiques généraux.

Des accidents peu fréquents, mais d'un très grand intérêt, sont ceux qui sont caractérisés essentiellement par des convulsions épileptiformes et le coma et qui guérissent sans laisser de traces. Chez un malade de Darier qui présentait, quinze heures après son injection, des convulsions épileptiformes et du coma pendant trois jours, et qui mourut huit jours après d'une broncho-pneumonie, l'autopsie ne montra rien d'anormal dans le système nerveux central. L'examen du liquide céphalo-rachidien faite trois jours après la terminaison du coma fournit un liquide absolument normal à tous égards, sans hypertension.

Leredde et Jamin (*Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.*, 8 janvier 1914) condensant les travaux de Lesser et d'Obermiller sur cette question ont pu réunir 9 autres cas sem-

blables, dans lesquels les accidents apparaissent de trois heures à huit jours après l'injection.

Comme nous le verrons plus loin, il existe des cas nombreux de phénomènes analogues, mais très graves et se terminant par la mort.

On a publié quelques cas de paraplégies ; ces accidents, fort rares, semblent à peu près spéciaux au néo-salvarsan. Cependant, il en existe deux cas après injection de salvarsan.

Dans l'un de ces derniers (Péchin, *la Quinzaine thérapeutique*, 25 juillet 1912) une injection de 0 gr. 20 de salvarsan, intra-veineuse, faite chez une jeune fille de quinze ans, hérédo-syphilitique, fut suivie six jours après de paraplégie flasque complète, avec abolition des réflexes tendineux, signes de Kernig, quelques troubles vésicaux fugaces, mais sans troubles de la sensibilité.

Dans l'autre (Wecki, *California state Journal of medic.*, mai 1912) un homme de vingt-trois ans reçut 0 gr. 60 de 606, intra-musculaire par moitié dans chaque fesse. Cinquante-six heures après, engourdissement, faiblesse progressive des jambes avec dyspnée. Quatre jours après l'injection, paraplégie flasque complète, avec anesthésie et troubles des sphincters, puis troubles trophiques accompagnés de fièvre. Malgré un traitement par Hg, KI, et 0 gr. 60 de 606. I. V., le malade est mort soixante-dix jours après l'injection.

Dans le cas de Wolff et Mulzer (*Kasuistik der Behandlung der syphilis mit néo-salvarsan* [*Münch. Med. Woch.* 1912]), il s'agit d'une jeune femme qui reçut à quatre jours d'intervalle 3 injections : 0 gr. 70, 1 gr. 2, 1 gr. 4 de néo salvarsan. Quatre jours après la dernière injection, rétention d'urine, parésie des membres inférieurs ; puis en six jours, on observa progressivement la paralysie totale des deux membres inférieurs, l'apparition d'une escharre sacrée, des hématuries. Un mois après, la paraplégie et l'escharre étaient un peu améliorées.

Le cas de Bayet (le néo-salvarsan) concerne un malade qui reçut à dix jours d'intervalle 0 gr. 70 puis 0 gr. 80

de néo-salvarsan. Cette dernière injection fut suivie de fièvre, d'érythème scarlatiniforme généralisé, de vomissements ; six jours après l'injection, paralysie des membres inférieurs qui, le lendemain était complète, s'accompagnant de paralysie vésicale et rectale, de diminution de la sensibilité au contact et à la douleur, de suppression de la sensibilité thermique et des réflexes tendineux. Le liquide céphalo-rachidien était normal. La pression des troncs nerveux n'occasionnait aucune douleur. La mort est survenue ultérieurement.

Il est à remarquer que, dans tous ces cas, les doses initiales furent beaucoup trop fortes.

On a observé, après des injections de néo-salvarsan, l'apparition de névrites. Duhot qui le premier les a signalées, les décrit ainsi : « quinze à vingt jours après la fin de la cure surviennent des fourmillements, puis des douleurs dans les pieds et les mollets, accompagnées d'une sensation de froid et d'engourdissement. Parfois la peau se tuméfie, elle devient rouge, sèche, squameuse. Lorsque les accidents s'aggravent, des crampes et des phénomènes paralytiques surviennent, les réflexes tendineux sont supprimés, la vessie et le rectum sont respectés.

Des accidents semblables, mais moins intenses, peuvent survenir au niveau des mains, la force musculaire diminue, le malade laisse tomber les objets qu'il a saisis entre les doigts, c'est la paralysie arsenicale. J'amaï il n'existe de phénomènes cérébraux, jamais de troubles auditifs ni visuels ».

Ces névrites ne se produisent qu'après administration de doses supérieures à 0 gr. 045 par kilogramme et rapprochées de moins de sept jours. Il faut, en effet, trois à quatre jours pour que l'élimination du néo-salvarsan soit complète (Leredde).

En dehors de ces accidents, la liste des accidents nerveux précoces observés serait longue, et les faits difficiles à grouper. On a signalé des congestions cérébrales (Perkel), des zonas apparaissant en général d'une façon très précoce, des névralgies intercostales.

Chez les paralytiques généraux, il se produit constamment à la suite de l'injection une exagération des symptômes présentés précédemment ; aphasie, délire aigu, passage, de véritables accès de fureur (Gaucher).

Aux accidents nerveux doivent être rattachés les accidents oculaires qui dérivent des paralysies craniennes que nous avons déjà mentionnées. En dehors de ces accidents, on a encore signalé des conjonctivites, des névrorétinites hémorragiques, des cas d'œdème de la rétine, de névrite optique.

De même, mentionnons-nous ici les symptômes auditifs accusés parfois par les malades : affaiblissement passager de l'ouïe, bourdonnements d'oreille, sifflements, vertiges, étourdissements. A un degré plus sérieux, on peut observer des accidents de labyrinthites, de névrite de la huitième paire.

Accidents nerveux tardifs. — Un syphilitique, le plus souvent à la période secondaire, ou à la fin de la période primaire, a été traité par le salvarsan, puis interrompt son traitement. Un mois, trois mois se passent, lorsqu'apparaît une céphalée d'importance variable, parfois très violente ; puis une paralysie ou une parésie d'un nerf crânien ou d'un groupe de nerfs crâniens anatomiquement rassemblés. Une ponction lombaire faite à ce moment montrera souvent de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien, de l'hyperalbuminose, une forte réaction cellulaire et témoignera ainsi de l'origine méningée fréquente de ces accidents. Enfin, fait extrêmement intéressant, ces accidents guériront généralement avec une grande facilité sous l'influence d'un traitement antisiphilitique quelconque, pourvu qu'il soit suffisamment énergique.

Tel est le tableau clinique qui s'esf reproduit un grand nombre de fois depuis l'apparition du salvarsan en thérapeutique. Toutefois, il n'est pas nouveau, il se produit aussi, quoiqu'avec une moindre fréquence, avec le traitement mercuriel. Benario a relevé, pour un laps de temps déterminé, 194 de ces cas à la suite du traitement par le salvarsan, et 122 à la suite du traitement mercuriel.

On a nommé ces phénomènes neuro-récidives ou méningo-récidives.

Reprenons le tableau que nous venons d'en tracer :

1° Elles apparaissent assez longtemps après la dernière injection de salvarsan, en général, deux à quatre mois.

2° Elles succèdent dans la grande majorité des cas à des syphilis graves, en particulier, aux chancres céphaliques (Bayet, Benario Werther) ; tout au moins à des syphilis à la période secondaire, c'est-à-dire à des cas où le système nerveux était plus ou moins fortement touché par l'infection.

3° Elles frappent, soit les méninges, soit directement les nerfs craniens. D'une façon comme de l'autre, on observe la paralysie soit d'un seul de ces derniers, soit, plus fréquemment, d'un groupe anatomique de ces nerfs. Par exemple, on constatera la paralysie des nerfs vestibulaire, cochléaire, facial du même côté, ou des nerfs optique et moteur oculaire commun du même côté. Dans un certain nombre de cas, le nombre des nerfs frappés a été très considérable (les deuxième, cinquième, sixième, septième, huitième et neuvième paires, dans un cas de Froensner. (*Aertzlieher Verein Zu Hamburg*, 25 avril 1911). C'est l'aspect clinique d'une méningite diffuse de la base.

4° Le liquide céphalo-rachidien est modifié presque constamment : hypertension, hyperalbuminose, cyto-réaction, confirment bien l'origine méningée des accidents. Ravaut a constaté la présence d'arsenic deux fois sur 33 cas. D'après Neisser, on y aurait même constaté, bien que très exceptionnellement, la présence du tréponème pâle.

5° Dans les cas où les neuro-récidives se sont terminées par la mort et où l'autopsie a été pratiquée, les lésions trouvées étaient des lésions spécifiques en activité.

Dans les cas de neuro-récidives portant sur le nerf optique, De Lapersonne, Léri, Rochon-Duvignaud, Coutela, examinant les yeux de leurs malades à l'ophtalmoscope, ont constaté des signes d'inflammation franche, et non les lésions d'atrophie de la névrite toxique.

6° Dans la grande majorité des cas, le traitement antérieur avait été insuffisant.

7° Enfin, les neuro-récidives guérissent en général totalement par un traitement antisiphilitique pourvu qu'il soit précoce et énergique. C'est sans doute au défaut de l'une de ces deux conditions qu'il faut attribuer les cas où elles ont laissé des séquelles, ou même causé la mort.

Sur les 471 malades dont nous avons relevé les observations, nous n'avons trouvé qu'un seul cas de neuro-récidive. Voici cette observation :

OBSERVATION CCCLXIX

S..., cinquante-huit ans, journalier, se présente à la consultation le 3 décembre 1913, avec un chancre situé sur le prépuce à caractères classiques, induré, accompagné d'adénopathie polyganglionnaire aux deux aînes, surtout marquée à gauche. Ce chancre a débuté il y a cinq semaines. Actuellement, sur le dos et sur le ventre, roséole classique, d'intensité moyenne, avec quelques éléments papuleux. Rien d'anormal dans la bouche ni du côté des appareils viscéraux. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Le malade ne signale, comme maladie antérieure, qu'un ictère catarrhal bénin ayant duré cinq semaines.

Du 4 décembre 1913 au 6 janvier 1914 il a reçu 5 injections intra-veineuses de néo-salvarsan, aux doses de 0 gr. 30, 0, 45, 0, 45, 0, 45, 0, 45. Les quatre premières furent suivies d'une légère réaction, caractérisée par un peu de céphalée, état fébrile, quelques frissons et quelques nausées, le tout terminé le lendemain matin et ne laissant qu'une légère sensation de fatigue. La dernière ne fut suivie d'aucune réaction.

Le traitement est interrompu après le 6 janvier, bien que le Wassermann fut resté fortement positif.

Le 12 février 1914, le malade revient à la consultation se plaignant d'une céphalée existant depuis quinze jours et de diplopie depuis trois jours. Le maux de tête n'ont pas de localisation bien nette ; ils ont une prédominance nocturne. On constate les signes

d'une paralysie faciale gauche datant, d'après les dires du malade, du 9 février. Forte déviation de la bouche à droite. Sillon nasogénien effacé du côté gauche. Œil droit en strabisme externe. Rien de particulier du côté des membres.

Le diagnostic posé est: Paralysie faciale inférieure gauche. Paralysie du moteur oculaire commun à droite.

Les muscles atteints sont: le releveur de la paupière, le droit interne, le droit supérieur, le sphincter de l'iris ne réagit presque pas à la lumière.

Il semble donc s'agir d'une lésion d'origine centrale par lésion très localisée de l'isthme de l'encéphale.

Du 12 au 22 février, le malade reçoit chaque jour une injection intra-musculaire de 0 gr. 02 de biodure de mercure et absorbe par la voie buccale 3 grammes par jour d'iodure de potassium.

25 février. — Tous les symptômes sont disparus, il persiste seulement des céphalées à prédominance nocturne, le réflexe à la lumière réapparaît lentement à droite.

A partir du 24 février, le malade reçoit journellement 2 frictions avec 4 grammes d'onguent napolitain.

La céphalée va en s'améliorant et était entièrement disparue le 11 mars. Le réflexe à la lumière est redevenu normal.

Une ponction lombaire faite le 5 mars avait montré une hypertension notable, de l'albumine en quantité assez abondante et une cyto-réaction: 292 éléments, en majorité des lymphocytes par millimètre cube, à la cellule de Nageotte.

Le traitement par le salvarsan a été repris le 10 mars 1914 où le malade a reçu 0 gr. 15 de néo-salvarsan, puis les 17 et 26 mars (0 gr. 25 puis 0 gr. 30). Ces injections n'ont été suivies d'aucune réaction,

Il est intéressant de remarquer dans cette observation la précocité de l'apparition des accidents nerveux après la dernière injection de 914. La céphalée est apparue vingt-trois jours et l'ophtalmoplégie trente-cinq jours après celle-ci.

La localisation de la lésion est aussi intéressante. Le syndrome qu'elle détermine peut être considéré comme un syndrome de Weber fruste. Dans cette observation, l'insuf-

fisance thérapeutique est évidente, les premières injections de 914 auraient dues être continuées jusqu'à diminution du Wassermann.

En dehors de ces neuro-récidives à symptomatologie bruyante, il est fréquent de constater, si l'on fait systématiquement chez tous les malades une ponction lombaire, des neuro-récidives histologiques, sans aucun symptôme.

Quelle est la nature de ces accidents si spéciaux? Sont-ils d'origine toxique ou d'origine syphilitique?

Un certain nombre d'auteurs, et particulièrement Gauthier, Lévy-Bing, Renault, en France; Finger en Allemagne, sont partisans de la première explication. Pour eux, le salvarsan est un produit neuro-toxique, frappant avec prédilection les nerfs craniens et déterminant chez eux des névrites toxiques. C'est ce qui expliquerait la plus grande fréquence de ces accidents depuis l'emploi du salvarsan.

Emery a fort bien mis en lumière les arguments qui peuvent être opposés à cette théorie :

1° Le tableau clinique des neuro-récidives est la traduction à l'extérieur d'une méningite de la base et non des lésions localisées et circonscrites de l'intoxication par l'arsenic ;

2° Le nerf optique est souvent atteint dans les neuro-récidives. Rien de semblable dans l'intoxication. A l'ophtalmoscope, les signes observés sont différents. Dans l'intoxication : signes d'atrophie. Dans les neuro-récidives, signes d'inflammation franche, banale ;

3° La lymphocytose rachidienne est corrélative d'une lésion secondaire méningée, pouvant exister, au reste, dans les affections localisées telles que les névrites. Prodrome de syphilis nerveuse, elle peut être accentuée par le salvarsan en raison d'une réaction de Herxheimer méningée ;

4° Les neuro-récidives observées après traitement mercuriel ont les mêmes caractères ;

5° Le traitement banal, Hg ou KI, peut à lui seul faire disparaître les accidents ; il en est de même par la continuation du traitement arséno-benzolique ;

6° Les troubles observés sont contemporains de la fin de la période primaire ou du début de la période secondaire à peu près exclusivement ;

7° Il est difficile de parler de toxicité dans les cas nombreux où la neuro-récidive n'est apparue que longtemps après l'injection.

Actuellement, la grande majorité des auteurs sont convaincus de l'origine syphilitique de ces accidents. Mais ils ne sont pas d'accord sur le mécanisme de leur production. Les théories émises ne diffèrent d'ailleurs que sur des points de détail. Beaucoup d'entre elles admettent l'existence, dans les nerfs ou les centres nerveux, de foyers isolés de spirochètes épargnés par les injections, et expliquent ce fait, soit parce que les nerfs craniens sont contenus dans des canaux osseux étroits où leur irrigation sanguine, et par suite leur imprégnation en salvarsan est déficiente (Ehrlich) soit, d'une manière plus générale, parce que cette mauvaise irrigation est explicable pour tous les foyers syphilitiques qui sont le siège d'endartérite, de thromboses et comprennent des tissus néoformés à vascularisation presque nulle (Wechselmann), soit enfin parce qu'un traitement primitif trop violent, provoquerait autour des foyers syphilitiques une réaction qui les enkysterait (Ravaut).

Pour expliquer pourquoi ces spirochètes épargnés déterminent des troubles nerveux aussi intenses, les uns admettent que le salvarsan, sans être lui-même neurotrope affaiblit la résistance du tissu nerveux à l'agent syphilitique (Geronne et Gutmann) d'autres l'expliquent par la perte de l'immunité qu'avait acquise l'organisme envers l'infection, perte due à une stérilisation trop rapide, et expliquant la violence inaccoutumée du développement des foyers méningés qu'avait pu épargner le traitement initial.

La conclusion à laquelle tous ces auteurs arrivent est la nécessité pour éviter ces accidents d'imposer au malade un traitement actif et suffisamment prolongé.

ACCIDENTS MORTELS

Nous serons très bref sur ce sujet, car les accidents mortels deviennent de plus en plus rares à mesure que la salvarsanothérapie est mieux étudiée. Nous baserons la rapide revue que nous allons en faire sur les 211 cas résumés dans la thèse de Jamin, qui représentent à peu près tous les cas publiés jusqu'en octobre 1913.

A la suite de cet auteur, on doit éliminer tout d'abord 36 cas sur lesquels les renseignements nécessaires à la critique manquent, 20 cas dans lesquels le malade fut emporté par une maladie intercurrente, 13 cas où le malade fut injecté alors que son état était déjà désespéré, 14 cas d'injections faites pour essai ou par erreur de diagnostic chez des non syphilitiques atteints d'affections diverses (typhus exanthématique, paludisme, cancer, etc.) enfin 29 cas où le malade, atteint d'accidents d'une gravité extrême, pratiquement incurables, fut emporté par ces accidents, malgré le salvarsan.

Aucun de ces accidents n'est donc imputable à ce médicament. Il reste alors à son passif 99 cas. Là encore, il est juste de faire une deuxième élimination, et de grouper à part les cas mortels consécutifs à des fautes de technique, celles-ci pouvant et devant être évitées.

Dans cette élimination doivent être compris :

Quatre cas où la solution injectée était hyperalcaline, trop concentrée ou oxydée.

Cinq cas où l'eau servant d'excipient était impure.

Un cas où l'injection fut poussée dans l'artère radiale.

Ceux dans lesquels les malades présentaient des contre-indications formelles.

Six cas où le malade était atteint de néphrite chronique.

Cinq cas où le foie était atteint.

Deux cas où le cœur était fortement atteint.

Quatre cas où le malade présentait des tares mixtes.

Quatorze cas où des doses fortes furent répétées à des intervalles trop rapprochés.

Il reste maintenant les seuls cas véritablement intéressants, ceux où le salvarsan, appliqué correctement, selon une bonne technique, à des malades ne présentant pas de contre-indications apparentes, a cependant causé la mort. Ces cas sont donc au nombre de 58.

Il nous semble inutile de les résumer ici, ce travail ayant été fait pour la plus grande partie dans les thèses de Miskdjian, de Jamin et dans le récent travail de Leredde et Jamin (*Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, 8 janvier 1914). Nous renvoyons à ces ouvrages pour l'étude complète de cette question.

Dans la très grande majorité de ces cas, la mort résulte d'une lésion nerveuse : congestion intense de tous les centres nerveux, ramollissement (tantôt un foyer unique, tantôt des foyers disséminés), hémorragies localisées ou diffuses du cerveau, leptoméningite. On doit ajouter aussi les cas de myélite, se traduisant pendant la vie par une paraplégie, laquelle entraîne la mort. Nous avons déjà dit plus haut quelques mots de ces cas.

Mais, parmi ces symptômes nerveux, le tableau clinique le plus fréquemment observé est celui que l'on a appelé : encéphalite hémorragique, méningite toxique suraiguë, œdème cérébral aigu.

C'est un accident brutal survenant presque toujours chez des sujets jeunes, sans tares viscérales ; parfois après la première injection, très souvent après la deuxième, la première ayant été bien supportée. Cette injection fatale est souvent mal tolérée, on note de l'hyperthermie, de la congestion de la face, de l'agitation, des vomissements, puis, entre le troisième et le cinquième jour apparaissent des convulsions épileptiformes, le malade tombe dans le coma et meurt avec une respiration stertoreuse douze à vingt-quatre heures après le début des accidents.

A l'autopsie on trouve dans tous les cas une congestion intense de tous les viscères des hémorragies interstitielles et des altérations viscérales variées (Ravaut).

Un fait très important qui a été fort bien mis en lumière par Leredde et Jamin est, dans tous ces cas, la très grande proportion de ceux où existaient, dès avant l'injection, des lésions nerveuses s'étant traduites, soit pendant la vie par des symptômes objectifs ou par des signes tirés de la ponction lombaire, soit ayant été constatées à l'autopsie. Un autre phénomène digne de remarque est le parallélisme observé dans un certain nombre de cas, entre les symptômes présentés par le malade après le traitement, et les lésions décelées à l'autopsie. Ces faits constituent d'excellents arguments en faveur de la théorie qui explique ces accidents par une réaction analogue à la réaction de Herxheimer.

CHAPITRE II

HYPOTHESES SUR LES CAUSES DE CES ACCIDENTS

Les accidents de la médication par les arsénobenzols peuvent provenir de fautes de technique. Cette cause perd de plus en plus de son importance depuis l'emploi du néosalvarsan surtout en solution concentrée (méthode de Ravaut). D'autre part, même avec une technique impeccable, on observe encore des réactions plus ou moins intenses. Un certain nombre de théories ont été émises pour en expliquer la pathogénie. Les unes incriminent le médicament, et les présentent comme des symptômes d'intoxication. Les autres en cherchent l'origine dans un état antérieur du malade qui lui constitue une sorte de prédisposition à ces accidents. Cet état antérieur peut être indépendant de la syphilis dont il est atteint; nous sommes alors conduits à la théorie de l'intolérance banale, qu'on pourrait encore appeler hypersensibilité, idiosyncrasie. Ou bien, cet état antérieur est lié à des lésions créées antérieurement par la syphilis même, et les accidents sont dus aux réactions causées sur ces lésions par une action thérapeutique trop énergique, trop brutale. Les auteurs partisans de cette dernière théorie ayant assimilé toutes ces réactions à l'une d'entre elles, antérieurement connue sous le nom de réaction de Herxheimer, les groupent toutes sous ce nom.

Nous allons passer en revue chacune de ces théories.

FAUTES DE TECHNIQUE

a) *Fautes de technique communes au salvarsan et au néo-salvarsan*

Fautes d'asepsie. — Il n'est nullement besoin d'insister sur l'asepsie nécessaire à des injections intra-veineuses. Il est évident que tout l'appareil servant à l'injection doit être stérilisé, les mains de l'opérateur suffisamment aseptisées. Non seulement le contenant, mais aussi le contenu doit être absolument aseptique. Dans le cas où la solution injectée contiendrait des germes pathogènes suffisamment virulents, elle déterminerait de l'infection généralisée et une septicémie mortelle. Le cas ne s'est d'ailleurs jamais produit.

Cependant l'eau distillée des pharmacies contient de nombreuses bactéries (84.000 à 6.000.000 par centimètre cube d'après Müller). L'injection intra-veineuse d'une solution préparée avec une eau semblable entraînera fatalement des accidents d'une gravité variable. Cependant, si l'on stérilise cette eau avant l'injection, on observera encore des accidents. C'est qu'en effet, les cadavres de ces bactéries tuées restent dans le liquide. Leurs albumines et bactérioprotéines peuvent encore, comme l'ont montré Wechselmann et Almkvist, déterminer une réaction de défense de l'organisme.

De nombreux accidents ont pu être attribués à l'impureté de l'eau au point de vue bactériologique. Parmi les plus fréquemment observés se trouvent: la fièvre, les frissons, des symptômes gastro-intestinaux, des symptômes urinaires (albuminurie, anurie) des symptômes nerveux (céphalée, syncopes). Dans cinq cas mortels publiés, la mort a pu être attribuée à cette cause, car, dans tous ces cas, les autres malades injectés avec la même solution présentèrent également des troubles graves.

La conclusion à tirer de ces faits est la nécessité de

n'employer que de l'eau stérilisée aussitôt après sa distillation et récemment préparée. Depuis que l'attention a été attirée sur ce point, notamment par Émery, les réactions diminuent de fréquence et d'intensité.

Impuretés minérales de l'eau. — Cependant, même avec des solutions préparées avec une base parfaitement exempte de bactéries vivantes ou mortes, il subsiste encore des réactions. L'irrégularité de leur apparition chez un même malade, le fait qu'elles se produisent en même temps chez toute la série de malades injectés avec une même eau distillée ont conduit encore certains auteurs à chercher dans celle-ci leur origine. Wechselmann, Émery, Sicard ont montré qu'elle doit être trouvée dans les impuretés chimiques de l'eau distillée. Si cette distillation a été faite dans un appareil métallique, l'eau s'est chargée de cuivre, de zinc, de plomb en dissolution ; s'il s'est agi d'un appareil en verre, elle se sera chargée de silicate de soude, et, selon la nature de ce verre, de sels de chaux, de zinc ou de plomb. Ces quantités infinitésimales de métaux ou de sels ainsi dissoutes agiraient comme catalyseurs, d'une manière analogue aux solutions métalliques colloïdales.

La conclusion, d'après ces auteurs, est de distiller l'eau dans des appareils en verre d'Iéna ou en verre dur, et jamais dans des appareils métalliques. Ces appareils de verre eux-mêmes, s'altérant à l'usage, doivent être changés fréquemment.

Oxydation. — Le 606, comme le 914, s'altèrent rapidement à l'air, et leurs produits d'oxydation sont beaucoup plus toxiques qu'eux-mêmes. Nous passons rapidement sur la faute qui consisterait à employer des solutions oxydées. Tous les auteurs sont, en effet, d'accord sur la nécessité de n'employer que des solutions venant d'être préparées au moment de d'usage et qu'on a bien pris soin de ne pas agiter à l'air.

Rapidité de l'injection. — Il est de toute nécessité d'injecter lentement les solutions de salvarsan ou de néosalvarsan. Il en est, dans ce cas, comme pour toute injection intra-veineuse, et il est évident que le fait d'introduire

trop brutalement dans le torrent circulatoire une masse relativement considérable de liquide étranger, pourrait entraîner des accidents graves. Et, en se plaçant au point de vue spécial du salvarsan, il est certain que la vitesse d'inoculation est un facteur de premier ordre dans la plus ou moins grande toxicité de la solution injectée en faisant varier ce que Fleig appelle sa toxicité mécanique.

b) *Fautes de technique spéciales au salvarsan*

Hypo et hyperalcalinité de la solution. — On a rattaché un certain nombre d'accidents à la question de l'hypoalcalinité ou au contraire de l'hyperalcalinité de la solution de 606. Nous avons déjà vu que l'alcalinisation exagérée du liquide provoque une desquamation rapide de l'endothélium veineux qui détermine une thrombose. Tant qu'à l'hypoalcalinité de la solution, on lui a surtout reproché de provoquer la crise nitritoïde. Un grand nombre d'auteurs ont constaté, en effet, que ce phénomène diminue de fréquence si l'on prend soin de neutraliser exactement la solution. Il est vraisemblable cependant que la cause de la crise nitritoïde ne doit pas être cherchée seulement là. Les solutions acides (méthode de Duhot) ne les produisent pas constamment, du moins lorsqu'elles sont injectées selon la technique convenable, c'est-à-dire, en solution très étendue et poussées avec une extrême lenteur. D'autre part, le néo-salvarsan, corps rigoureusement neutre, a produit un certain nombre de fois des crises analogues. Il est donc probable que les conditions individuelles doivent jouer un certain rôle.

Ainsi donc, quand on emploie les solutions neutralisées par la soude, on se trouve exposé à deux accidents d'origine contraire. Si la quantité de soude est trop considérable : la thrombose veineuse ; si elle est insuffisante et que la solution ne soit pas exactement saturée : la crise nitritoïde.

Chacun sait que lorsqu'on alcalinise la solution acide de salvarsan, on observe la formation d'un précipité jaune qui est la base dioxydiamido-arséno-benzol, laquelle se redissout dans un excès de soude pour former le composé bisodé soluble et donnant une solution limpide.

Or, il est très imprudent, pour juger de l'alcalinité de la solution, de se fier à l'apparition de la limpidité complète de celle-ci. Elle peut en effet se produire alors que la quantité de soude ajoutée est inférieure, parfois d'un quart à la quantité théorique.

La meilleure technique est donc celle qui consiste à ajouter la quantité calculée de soude, ce qui est très facile par l'emploi d'une solution titrée.

Il faut 4 molécules de soude pour saturer les deux fonctions acides et les deux fonctions phénol de la molécule de salvarsan. Donc à 1 molécule de ce dernier, soit 475 grammes on doit ajouter 4 molécules soit 160 grammes de Na O H.

De là, résulte que par centigramme de salvarsan, il faut 0 cgr. 336 de Na OH. Si l'on se sert, par exemple, d'une solution de Na OH à 16 0/00, un simple calcul montre que pour 10 centigrammes de salvarsan, il faudra ajouter 2 cmc. 4 de cette solution.

Si l'on tient compte des pertes d'alcali subies dans cette opération (adhérence de la solution à l'instrument de mesure, petite quantité de soude transformée en carbonate) on voit que, dans la pratique courante, on peut porter ce volume théorique à 2 cmc. 5.

Il suffit donc d'ajouter, de cette solution à 16 0/00, le quart en centimètres cubes du nombre de centigrammes de la dose de salvarsan à injecter.

Sel marin. — On a attribué, soit aux impuretés du chlorure de sodium employé, soit à l'action nocive de ce sel lui-même, les petits accidents réactionnels, et particulièrement la fièvre, qu'il était impossible de mettre sur le compte de l'eau distillée, celle-ci ayant été préparée selon les règles que nous avons exposées plus haut. De là est venue l'idée d'employer des sérums isotoniques glucosés ou lactosés.

Il ne semble pas que cette cause ait une grande impor-

tance, l'emploi chirurgical de grandes quantités de sérum artificiel n'ayant jamais déterminé de réactions fébriles. D'autre part, dans les solutions de salvarsan, la suppression du chlorure de sodium n'empêche pas les réactions de se produire.

Concentration de la solution. — Tandis que le 914 peut s'administrer avec avantage en solution concentrée, il n'en est pas de même du 606. Celui-ci doit être fortement dilué. On compte en moyenne 4 centimètres cubes de solvant par centigramme de sel à dissoudre. L'emploi de solutions trop concentrées amènerait des accidents (oppression, angoisse, état subsyncopal). Un cas de mort publié est dû à cette cause (40 centigrammes de 606 dilués dans 15 centimètres cubes d'eau seulement, mort en trois heures) (1).

INTOXICATION

Un grand nombre des accidents du salvarsan ont été expliqués par l'intoxication du sujet, et en effet, certains d'entre eux (symptômes gastro-intestinaux, exanthèmes, ictères, névrites périphériques, paralysies) appartiennent bien au tableau clinique de l'intoxication arsenicale.

Toutefois, pour qu'on puisse parler d'intoxication banale, il faudrait que ces accidents apparaissent constamment à une même dose, soit chez un même sujet, soit chez des sujets différents dans des conditions identiques d'âge et de poids, également indemnes de lésions viscérales. S'il n'en est pas ainsi, on est alors forcé d'invoquer des prédispositions individuelles, des idiosyncrasies et on est ramené à la théorie de l'intolérance.

Chez des animaux identiques, la même substance toxique administrée à des doses proportionnelles à leur poids produira des effets identiques. Quelle est donc expérimentalement la toxicité des solutions de 606 ou de 914 injectées

1. Fränkel et Grouven, *Münch Med. Woch.*, n° 34, 1910.

par voie intra-veineuses. Les chiffres des auteurs diffèrent assez notablement les uns des autres. Cependant il en résulte à l'évidence que cette toxicité n'est pas très élevée. D'après les travaux de Fleig, opérant avec la solution bialcaline de 606 10 gr. 60 pour 400 centimètres cubes de sérum à 6 0/00 de NaCl), la dose toxique par kilogramme d'animal serait 0 gr. 335. En admettant même une toxicité plus élevée, nous pouvons prendre les chiffres d'Ehrlich qui sont très probablement plutôt faibles que forts : 0 gr. 10 pour le salvarsan et 0 gr. 15 pour le néo-salvarsan. Il est certain qu'au-dessous de ces doses on n'observe plus aucun accident chez les animaux.

Or, les doses thérapeutiques n'ont pas dépassé, d'une manière générale, les doses par kilogramme de 0 gr. 01 pour le salvarsan et 0 gr. 015 pour le néo-salvarsan — et tous les accidents, même mortels, se sont produits, soit à ces doses, soit bien plus fréquemment à des doses inférieures. Il ne peut donc s'agir d'intoxication banale, puisque, pour un nombre considérable de malades supportant parfaitement ces doses thérapeutiques, il ne se produit que quelques cas où elles amènent des accidents.

L'un des arguments sur lesquels se basent les partisans de l'hypothèse de l'intoxication arsenicale est l'analogie des symptômes nerveux et des lésions cérébrales observés chez des lapins injectés à des doses de 0 gr. 10 par kilogramme et plus (expériences de Marschalko et Veszprémy) avec ceux observés chez l'homme mort après le salvarsan. Mais, comme le font remarquer Leredde et Jamin (1), ces lésions sont tellement banales dans la série des lésions toxiques, qu'on n'est pas en droit d'expliquer, par celles qui ont été observées chez le lapin injecté à dose toxique, celles qu'on observe dans des conditions exceptionnelles chez l'homme injecté à dose thérapeutique.

Comment, d'ailleurs, l'hypothèse d'une intoxication banale pourrait-elle expliquer pourquoi, chez certains

1. Bull. Soc. franç. Derm. et Syph., janvier 1914.

sujets, les accidents se produisent à des doses plus faibles que celles qu'ils avaient parfaitement supportées antérieurement ? Pourquoi, chez d'autres, on a pu, après des accidents graves provoqués par des injections, continuer le traitement sans aucune réaction, à des doses supérieures à celles qui ont produit ces accidents ? Comment surtout expliquerait-elle ce fait que les accidents mortels par encéphalite hémorragique surviennent de préférence chez des sujets jeunes, robustes, atteints de syphilis récente plutôt que chez des individus plus âgés, aux organes tarés, mais dont la syphilis est ancienne ? Toutes ces conditions d'apparition demandent, pour être expliquées, la recherche de conditions individuelles.

Toutefois, il y a certainement des accidents qu'on doit rattacher à l'intoxication, mais ils se présentent dans des conditions très spéciales, soit que le patient, par suite du mauvais état de ses organes d'excrétion, n'élimine pas le médicament ; soit, surtout, qu'on l'accumule dans l'organisme en ne laissant pas entre les injections un intervalle suffisant. Les névrites arsenicales, les paralysies observées doivent être attribuables à cette cause, ainsi que nous l'avons déjà signalé plus haut. On peut citer comme type d'intoxication arsenicale le cas signalé récemment par Spillmann (*Soc. de Derm. et Syph.*, 5 février 1914, p. 100) qui s'est présenté avec les caractères spéciaux de l'empoisonnement par l'arsenic.

Dans un travail écrit en 1912 et qui vient d'être publié récemment, Fleig donne pour le salvarsan une autre explication des accidents. D'après lui, il faudrait attribuer au salvarsan deux sortes de toxicité : l'une, la toxicité chimique, extrêmement faible ; l'autre, beaucoup plus importante : la toxicité mécanique. *In vivo*, toutes les solutions, acides, neutres ou alcalines, arrivent à s'insolubiliser au contact des humeurs et du sang. Cette insolubilisation est seulement plus ou moins complète et plus ou moins rapide. Si ces solutions sont trop peu diluées, préparées avec de la soude impure, ou injectées trop rapidement, toutes ces conditions favorisent dans l'organisme la préci-

pitation du salvarsan sous un état qui le rend mécaniquement nocif par suite d'une division insuffisante des particules du précipité.

D'après lui, les accidents observés ne résulteraient donc que de l'emploi de techniques défectueuses, à la suite desquelles l'intervention d'une toxicité mécanique des solutions injectées aurait joué le plus grand rôle.

INTOLÉRANCE

Expliquer par l'intolérance les accidents survenus chez un sujet donné, cela revient à attribuer ces accidents à une intoxication, mais à admettre en outre qu'en vertu d'une prédisposition individuelle de ce sujet, la dose toxique est pour lui très inférieure à ce qu'elle est pour les sujets normaux et se confond avec les doses qui sont pour ces derniers les doses thérapeutiques.

De ce fait, les phénomènes d'intolérance, comme ceux d'intoxication, doivent survenir, chez un sujet donné, toujours à partir d'une même dose, et doivent augmenter d'intensité parallèlement à l'élévation des doses.

M. Milian, qui est un des partisans de cette théorie, se base sur ce fait que les accidents surviennent toujours chez les mêmes malades ; qu'il y a, autrement dit, des malades supportant bien le salvarsan, d'autres, en plus petit nombre, qui tolèrent mal la médication. Ceux-là sont donc des intolérants.

Dans son travail *les Intolérants du 606*, M. Milian donne comme symptômes d'intolérance des petits signes indiquant qu'on approche de la dose non tolérable (sensations gustatives, sécrétions glandulaires, phénomènes vasodilatateurs, persistance de la fièvre, subictère, fatigue, nausées, etc...) et des grands signes montrant que cette dose est atteinte (vomissements incoercibles, érythème scarlatiniforme, ictère, etc...). Il considère également comme dus à l'intolérance, la crise nitroïde et même les phénomènes nerveux mortels de l'encéphalite hémorra-

gique ou apoplexie séreuse, qui est, d'après lui, l'analogue au cerveau, de la crise nitroïde au visage, ces deux phénomènes étant dus, l'un comme l'autre, au pouvoir vaso-dilatateur du 606 ou du 914.

Pour lui, le mécanisme par lequel se manifestent un certain nombre de symptômes d'intolérance, est la vaso-dilatation. La nature de la solution influe sur cette vaso-dilatation : la solution acide étant très énergiquement vaso-dilatatrice, la solution disodique l'étant beaucoup moins, et le néo-salvarsan, sel neutre, ayant ce pouvoir au minimum. Nous reconnaissons ici la théorie déjà exposée plus haut qui explique les crises nitroïdes par l'insuffisante-alcalinité de la solution.

Mais, si le sel, suivant ses variations chimiques, a un pouvoir vaso-dilatateur variable, il n'en est pas moins vrai que la vaso-dilatation s'effectue différemment suivant les sujets. Certains d'entre eux n'ont aucune réaction vaso-dilatatrice après avoir reçu une injection de sel acide, alors que d'autres en font avec le néo-salvarsan dont le pouvoir à ce point de vue est cependant très faible. Ces individus qui, d'après M. Milian, sont toujours les mêmes, présentent donc une sensibilité spéciale qui se retrouverait au bout d'un an comme au bout d'une semaine. Cette sensibilité, qu'il désigne du nom d'ectasophilie serait commandée par deux facteurs principaux :

1° Soit une constitution humorale telle, que les milieux intérieurs, insuffisamment alcalins, transformeraient partiellement ou totalement le sel disodique injecté en un sel monosodique (para-606) favorisant la vaso-dilatation à un degré bien supérieur. C'est là, comme l'auteur le reconnaît lui-même, une hypothèse bien difficile à prouver, car rien n'est plus difficile que de dire quelle composition chimique des humeurs peut produire une anomalie dans le métabolisme d'un médicament.

2° Soit une constitution anatomo-physiologique ectasophile qui favoriserait la vaso-dilatation ; autrement dit une insuffisance du tonus vasculaire. Cette hypothèse, au contraire de la précédente, offrait un moyen de vérification :

l'administration préventive d'un vaso-constricteur énergétique : M. Milian s'est servi de l'adrénaline, et les résultats obtenus semblent excellents. On pratique, dix minutes avant l'injection de salvarsan ou de néo-salvarsan, une injection intramusculaire de 1 milligramme d'adrénaline en solution au 10/00 (on peut y adjoindre 1/2 ou 1 centigramme de stovaine, car cette injection est un peu douloureuse). Le malade, au bout de quelques minutes, pâlit, mais n'éprouve aucun malaise. Pour prévenir les accidents graves, il est utile de prolonger l'action de l'injection d'adrénaline, par l'administration quotidienne de 4 à 6 granules à 1/4 de milligramme d'adrénaline.

D'après les observations de M. Milian, la crise nitroïde est évitée régulièrement par l'emploi de cette méthode chez des sujets qui présentaient de semblables crises à chaque injection. L'adrénaline empêcherait même un certain nombre de réactions du salvarsan, particulièrement tous les petits accidents de la réaction immédiate (fièvre, frissons, nausées, courbature) et la céphalée qui parfois est si pénible.

On explique donc fort bien par l'intolérance les réactions présentées par certains sujets, mais cette théorie ne peut prétendre donner la clef de toutes les réactions consécutives aux injections d'arséno-benzol. En particulier, l'encéphalite hémorragique ou apoplexie séreuse, accident survenant de trois à quatre jours après les injections, ne semble pas devoir être rattachée aux crises nitroïdes, accidents survenant au cours de l'injection, d'autant plus que, dans la très grande majorité des cas mortels par ce mécanisme, l'injection n'avait pas déterminé de crise nitroïde.

S'il existe un certain nombre d'observations de malades, présentant régulièrement après chaque injection des phénomènes réactionnels, il en existe un nombre beaucoup plus grand présentant, lors des premières injections, des accidents qui ne se reproduisent plus aux injections ultérieures, bien qu'on augmente les doses. Ces derniers

malades n'ont donc aucune intolérance pour l'arséno-benzol et la cause de leurs accidents est différente.

En résumé, parmi les malades présentant des réactions au salvarsan, on doit distinguer deux groupes. Les uns sont vraiment des intolérants au 606 ou au 914, et quelle que soit l'origine profonde de cette intolérance, la cause de leurs accidents est trouvée. Les autres ne présentent pas une intolérance vraie au médicament, puisqu'ils ne présentent de réactions qu'à une ou quelques injections et non à toutes celles qu'ils ont reçues, et il est de toute évidence qu'il faut rechercher à ces réactions une autre origine.

RÉACTION DE HERXHEIMER

De tout ce que nous venons d'exposer, il résulte qu'il existe des accidents ne pouvant être expliqués ni par fautes de technique, ni par intoxication, ni par intolérance. Ils ressortissent à une cause très générale, qui est la réaction des lésions syphilitiques à l'agent antisypilitique, réaction analogue à celle que détermine la tuberculine sur les lésions tuberculeuses.

Ce phénomène était connu bien avant la découverte du salvarsan, il fut signalé pour la première fois, à propos du traitement mercuriel, au niveau de la roséole syphilitique par Jarisch (1) : « Il s'agit d'une sorte de réaction qui se manifeste dans les premiers jours du traitement mercuriel chez les malades atteints de roséole syphilitique, par une augmentation de tous les signes caractéristiques de l'affection. Après 2 ou 5 injections ou frictions, les taches isolées apparaissent très souvent bien plus nettement qu'auparavant et semblent pour cette raison avoir augmenté de nombre. »

Après lui, Jadassohn (2) revient un peu plus tard sur cette question : « en particulier, dans la roséole, après la première injection de mercure, on observe souvent de la

1. *Wien. Med. Woch.*, n° 17, 1895.

2. *Venerische Krankheiten*, Ebstein et Schwalbe, p. 180.

fièvre, l'érythème s'étend brusquement et devient plus rouge, il s'agit d'une réaction analogue à celle qui survient après les injections de tuberculine. D'autres fois, et particulièrement après la première injection, on observe seulement une élévation de température. »

Enfin, Herxheimer (1), décrit complètement la réaction qui porte son nom. D'après sa description, elle survient chez les malades porteurs d'éruptions secondaires, et soumis à un traitement mercuriel actif. Quinze à vingt-quatre heures après l'injection, l'exanthème est plus ou moins modifié, le nombre des taches augmente, elles grossissent au point de ressembler à des papules d'urticaire. L'éruption devient confluyente, la couleur change, de rose sale, elle devient rouge éclatant ; trente-six ou quarante huit heures après, l'exanthème a repris son caractère primitif.

Cette réaction locale s'accompagne parfois d'une réaction générale. Dans un certain nombre de cas, on observe une élévation de température pouvant dépasser 38 degrés. Herxheimer laissa entendre également que la réaction peut survenir au niveau des foyers profonds. Il ne l'observa qu'après la première dose de mercure ; jamais plus tard, même s'il augmentait l'intensité du traitement. Il ne l'observa jamais non plus en dehors des cas de syphilides généralisées secondaires. Il ne vit jamais réagir les lésions localisées primaires ou tertiaires, chancres ou gommès.

Il spécifia bien qu'il ne s'agissait pas là d'un exanthème mercuriel, car ces exanthèmes épargnent précisément les lésions syphilitiques cutanées et ne se développent qu'en dehors de celles-ci.

Ces réactions, qu'on observait de temps à autre avec le mercure, sont devenues d'observation courante avec le salvarsan. Mais le salvarsan étant beaucoup plus actif que le mercure, on a observé en outre un très grand nombre de faits analogues, soit sur des foyers superficiels, soit sur des foyers profonds, sur des lésions primaires, comme sur des lésions tertiaires. Au cours de nos observations, nous

1. Ueber eine bei syph. vorkommende quecksilber reaktion, Deut. Med. Woch., 1906, no 50.

avons souvent noté ce fait, qu'un chancre indolore et aphlegmasique devenait, dans les vingt-quatre heures qui suivent la première injection, congestionné et douloureux.

Il semble légitime de généraliser ces faits et de penser qu'une réaction semblable peut se produire au niveau de tout foyer syphilitique sous l'influence d'un traitement énergique tel que le salvarsan. Au point de vue terminologique, il est beaucoup simple de garder ce mot : réaction de Herxheimer pour désigner toutes ces réactions plutôt que de créer un terme nouveau plus général, la réaction de Herxheimer prise dans son sens primitif ne désignant plus alors qu'une localisation particulière de ces phénomènes.

Quelle est la cause de cette réaction ? L'accord semble être fait pour admettre qu'elle est due aux endotoxines provenant des tréponèmes détruits, ces endotoxines produisant localement des phénomènes de congestion et d'œdème, et pouvant, si elles sont libérées en quantité suffisamment massive, déterminer de graves phénomènes d'allure toxique. Cette théorie explique pourquoi tout agent anti-syphilitique produit cette réaction et la produit d'autant mieux qu'il est plus actif. Elle laisse aussi prévoir que la réaction de Herxheimer pourra se produire non pas seulement au niveau des lésions syphilitiques, mais partout où il y aura des tréponèmes accessibles au médicament.

Deux facteurs interviennent donc pour déterminer l'intensité de cette réaction : 1° l'intensité de la lésion syphilitique ; 2° l'activité de la médication. Elle sera donc particulièrement forte à la fin de la période primaire ou au début de la période secondaire et une forte dose de salvarsan administrée à ce moment pourra produire une réaction très intense.

On voit de suite que par ce mécanisme peuvent s'expliquer un très grand nombre de réactions consécutives au salvarsan, d'autant que l'on sait que ce phénomène peut apparaître au cours d'un traitement, à la deuxième ou troisième injection ; qu'il peut apparaître tardivement après cette injection.

La fièvre, que nous avons signalée plus haut, sous le

nom de fièvre endogène, est due à la destruction des tréponèmes et à la mise en liberté de leurs endotoxines. Si l'on veut bien se reporter à ce que nous avons dit des caractères de cette fièvre, on verra qu'ils concordent tous avec la théorie ci-dessus. Elle explique fort bien notamment pourquoi le salvarsan ne détermine de fièvre que chez les syphilitiques en période active et non chez des syphilitiques en période de silence, ou chez des non syphilitiques, pourquoi cette fièvre décroît d'injections en injections et de séries en séries.

Les réactions nerveuses depuis la simple céphalée jusqu'aux terribles accidents de l'encéphalite hémorragique, peuvent s'expliquer dans un grand nombre de cas par des lésions syphilitiques cérébrales ou méningées, ayant pu se manifester antérieurement par des symptômes cliniques, ou, au contraire, latentes, et qui se congestionneraient sous l'influence d'une réaction de Herxheimer. Nous avons déjà insisté sur ce fait en étudiant les accidents mortels par encéphalite hémorragique.

Il nous semble inutile de passer en revue tous les accidents du salvarsan pouvant être ramenés à cette réaction. Qu'il nous suffise de rappeler seulement l'exagération des symptômes presque constante au début du traitement chez les tabétiques ; les troubles mentaux, l'aphasie survenant dans les mêmes conditions chez les paralytiques généraux. Certains cas démontrent ce mécanisme à l'évidence : tel le cas de Weichselbaum, concernant un malade atteint de tumeur gommeuse du larynx, succombant dix-huit heures après l'injection, malgré une trachéotomie, en proie à une dyspnée intense.

Au point de vue pratique, cette théorie est extrêmement intéressante. Elle permet, dans le plus grand nombre de cas, de ne point considérer comme dus à une intoxication ou à une intolérance les accidents observés lors des premières injections, et par conséquent de ne pas abandonner le traitement. Ces accidents devront s'atténuer et disparaître lors des injections ultérieures ; loin de s'en effrayer, il faut s'en féliciter comme indiquant le processus de guérison.

Mais, ce qui est surtout intéressant, c'est la ligne de conduite qu'elle indique pour éviter les accidents nerveux, graves ou mortels. Pour tout malade chez lequel peut être soupçonnée une atteinte nerveuse, cette réaction est évidemment à modérer. Il faut donc, chez lui, débiter par des doses faibles et ne passer à une dose supérieure que progressivement et seulement si ces doses faibles ont été bien tolérées.

La revue de toutes ces hypothèses nous amène à cette conclusion qu'aucune d'elles seule ne peut prétendre à expliquer tous les cas d'accidents observés après les injections d'arséno-benzol. Chacun d'eux sera toujours discutable et pourra être attribué à l'une ou à l'autre. Toutefois cette étude est féconde, car il en résulte des préceptes qui permettront de pratiquer ces injections avec le minimum de dangers. En surveillant l'élimination du médicament, en ne l'administrant jamais à un sujet dont les reins ne sont pas indemnes (sauf de cas de néphrite syphilitique, et avec une grande prudence), en éloignant suffisamment l'une de l'autre les diverses injections, on évitera les phénomènes d'intoxication. En débutant toujours par des doses faibles, en ne les augmentant pas tant qu'elles occasionnent des réactions un peu vives, on évitera les réactions de Herxheimer graves ou mortelles. Dans le cas où une dose déterminée occasionnerait constamment des accidents chez un sujet donné, cas peu fréquent, il s'agirait sans doute de phénomènes d'intolérance, et la continuation du traitement par le salvarsan pourrait être dangereuse. Dans la majorité des cas, les réactions s'atténuent de plus en plus après chaque injection et on arrive à administrer sans aucun danger les fortes doses, seules véritablement curatives.

DEUXIÈME PARTIE

LES FAITS QUE NOUS AVONS OBSERVÉS ET
QUELQUES CONSIDÉRATIONS QUI PEUVENT
EN ÊTRE TIRÉES.

CHAPITRE PREMIER

LES FAITS QUE NOUS AVONS OBSERVÉS

Nous venons de voir que les injections d'arséno benzol ont été accusées d'avoir produit un grand nombre d'accidents de toute nature. Dans cette deuxième partie du travail, nous voulons résumer sommairement les observations que nous avons recueillies, en indiquant la nature des accidents spécifiques dont sont atteints les malades, le nombre et les doses des injections, et les réactions auxquelles le traitement a donné lieu. On ne pourra manquer d'être frappé, dans presque tous ces cas, de la bénignité de ces réactions. Ceci est d'autant plus remarquable que la très grande majorité de ces malades regagnent leur domicile aussitôt après l'injection et qu'un certain nombre même, malgré les conseils qui leur sont donnés, continuent leur vie habituelle, mangent et boivent comme à l'ordinaire (1).

1. Pour beaucoup de ces malades, il a été évidemment impossible d'étudier les réactions fébriles qu'ils ont pu présenter. Quand, dans les tableaux

Nous grouperons nos observations de la façon suivante :

1° Injections de 606 ;

2° Injections de 914.

Puis, chacun de ces deux grands groupes sera subdivisé selon la nature des accidents syphilitiques des malades en 5 classes :

I. — Syphilis primaire.

II. — Syphilis secondaire.

III. — Syphilis tertiaire.

IV. — Syphilis quaternaire.

V. — Syphilis latente.

Chacune de ces classes sera elle-même subdivisée suivant le sexe des malades, enfin, parmi ces derniers seront mis à part ceux qui n'ont jamais eu de réactions et ceux qui en ont présenté quelques-unes. Nous pouvons résumer ainsi cette classification :

I. — Syphilis primaire	{	Hommes	{	N'ayant jamais eu de réactions.
				Ayant présenté des réactions.
	{	Femmes	{	N'ayant jamais eu de réactions.
				Ayant présenté des réactions.

de même pour la syphilis secondaire, tertiaire, quaternaire ou latente.

ci-après, on verra noté de la fièvre, sans indication de température, il ne peut s'agir que d'une sensation subjective, et non d'une fièvre constatée au thermomètre.

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE 606 (1)

SYPHILIS PRIMAIRE

HOMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réactions

1	A. S..., 22 ans.	Chancre génital de 10 jours.	10 injections 606 1 à 20, 6 à 30, 1 à 35, 2 à 40
2	B. E..., 22 ans.	Chancre génital de 1 mois.	6 injections 606 1 et 20, 2 à 30, 3 à 40 puis 914
3	C. T..., 27 ans.	Chancre génital.	3 injections 606 3 à 30, 1 à 40 puis 914
4	L. E...	Chancre génital de 3 semaines.	3 injections 606 2 à 30, 1 à 40
5	G. S..., 57 ans.	Chancre génit. de quelq. jours.	1 injection 606 30 puis 914
6	G. N...	Chancre génital de 8 jours.	2 injections 606 20, 30 puis 914
7	E. O..., 23 ans.	Chancre.	11 injections 606 1 à 25, 4 à 30, 5 à 40, 1 à 50
8	L. C..., 32 ans.	Chancre génital, 8 à 10 jours.	4 injections 606 30, 35, 30, 20 puis 914
9	B. R..., 32 ans.	Chancre de 8 jours.	4 injections 606 20, 25, 30, 40
10	B. P..., 52 ans.	Chancre de 25 jours.	8 injections 606 4 à 20, 4 à 40

1. Dans ces tableaux, pour les injections de 606 comme pour celles de 914, les injections pour lesquelles il n'est pas indiqué de réaction sont celles après lesquelles le malade n'a absolument rien ressenti.

B. — Ayant présenté quelques réactions

1	A. X..., 24 ans.	Chancre génital, 10 jours.	4 injections 606 15, 25, 30, 25	Léger malaise, quelques frissons après la première injection.
12	A. R..., 24 ans.	Chancre génital, 8 jours.	4 injections 606 20, 30, 35, 40	Deux heures après la deuxième injection, nausées pendant deux heures. Quelques frissons, le tout terminé en quatre heures.
13	B. Y..., 21 ans.	Chancre génital.	8 injections 606 2 à 25, 5 à 30, 1 à 35	Après la première injection, céphalée. T. le soir 38°5. Le lendemain T. 36°4. Poussée d'herpès sous l'œil gauche. Après la cinquième injection, céphalée toute la nuit. T. 37°8.
14	B. O..., 33 ans.	Chancre génital.	8 injections 606 2 à 20, 3 à 30, 1 à 35 2 à 40	Le deuxième jour après la deuxième injection, malaises, céphalée, fatigue. Le quatrième jour, éruption érythémateuse aux avant-bras et aux jambes, prurigineuse. Après la troisième injection, quelques nausées. Après la cinquième injection, douleurs lombaires assez vives.
15	B. N..., 22 ans.	Chancre génital.	12 injections 606 1 à 20, 5 à 30, 1 à 35 5 à 40 puis 914	N'a rien eu après les six premières piqûres. Mais a ressenti à chaque fois au bras injecté de la douleur et de l'engourdissement. Aux deux tiers de la septième injection, rougeur et sensation de chaleur à la face. Légère dyspnée. Pouls normal. L'injection arrêtée, tout s'est passé en quelques secondes (le malade s'était livré avant l'injection à une course rapide).
16	J.-C. T..., 41 ans.	Chancre génital.	2 injections 606 15, 40	Légère diarrhée après la deuxième injection.
17	D. T..., 23 ans.	Chancre phagédénique génital.	4 injections 606 30, 40, 50 50,	Après la première injection, nausées, vertiges. Trois selles diarrhéiques. T. 40 degrés. Lendemain, normale, sauf éruption d'herpès labial.
18	D. E..., 30 ans.	Chancre génital.	14 injections 606 7 à 30, 1 à 35, 5 à 40 1 à 60	Après la première et deuxième injections, vomissements, céphalée. Diarrhée.
19	B. N..., 40 ans.	Chancre génital.	4 injections 606 25, 3 à 30 puis 914	Après la première injection, céphalée, courbature, frissons pendant trois heures. Lendemain, légère fatigue. Après la deuxième injection, céphalée pendant deux heures.

20	G.D..., 18 ans.	Chancre, génital, 15 jours.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, céphalée, vertiges, nausées. T. le soir : 38°1. Lendemain normal.
21	H.E..., 20 ans.	Chancre, génital, 15 jours.	15 injections 606 1 à 25, 7 à 30, 7 à 40	Après la septième injection, vomissement après avoir déjeuné. Après la treizième injection, légère diarrhée.
22	N.S..., 30 ans.	Chancre, génital, 10 jours.	8 injections 606 1 à 20, 2 à 30, 2 à 40 3 à 50	Après les quatrième et huitième injections, un peu de diarrhée.
23	S.F..., 22 ans.	Chancre, génital, de 6 semaines.	9 injections 606 4 à 30, 3 à 35, 2 à 40 puis 914	Après la première injection de la troisième série, céphalée, frissons. Lendemain normal.
24	T.X..., 19 ans.	Chancre, génital, 10 jours.	3 injections 606 35, 40, 50	Diarrhée après la première et troisième injections, après la première injection : T. le soir, 40 degrés.
25	T.N..., 21 ans.	Chancre, génital, 15 jours.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, céphalée.
26	J.O..., 29 ans.	Chancre.	4 injections 606 1 à 20, 3 à 30 /	Après la première injection, six heures de malaises avec frissons, un vomissement, trois selles diarrhéiques.
27	G.S..., 36 ans.	Chancre.	3 injections 606 20, 30, 35	Après la troisième injection, céphalée et vomissements. T. le soir, 36°8. Quatre jours après, ictère sans symptômes graves qui a duré vingt jours.
28	P.C..., 35 ans.	Chancre.	3 injections 606 1 à 20, 2 à 30 puis 914	Après la deuxième injection, nausées pendant quatre heures, céphalée pendant douze heures.
29	E.P..., 30 ans.	Chancre.	4 injections 606 20, 30, 40, 40	Après la première injection, deux heures de malaises avec frissons.
30	R. I...	Chancre.	8 injections 606 2 à 20, 2 à 30, 4 à 40 puis 914	Après la huitième injection, deux heures de malaise léger.
31	R.A..., 25 ans.	Chancre.	4 injections 606 15, 20, 30, 30	Après la première injection, malaises et frissons le soir. Etat syncope dès le début de la quatrième injection, qui est arrêtée aussitôt. Cet état dure cinq minutes sans modifications du pouls, puis disparaît.
32	A.G..., 21 ans.	Chancre de 5 jours.	15 injections 606 6 à 20, 3 à 30, 5 à 40 1 à 50	Après la quatrième injection, fièvre. T. 39. Malaise. Lendemain normal.

33	H.L..., 40 ans.	Chancre.	8 injections 606 1 à 25, 3 à 30, 4 à 40 puis 914	Après la première injection, quatre heures de malaises et frissons.
34	G.D..., 20 ans.	Chancre, 4 semaines.	3 injections 606 20, 30, 40	Après les première et deuxième injections, malaise léger pendant deux heures, un vomissement.
35	D.G..., 38 ans.	Chancre, 3 semaines.	12 injections 606 8 à 30, 3 à 40, 1 à 50	Léger malaise après la deuxième
36	D.-C. L..., 25 ans.	Chancre, 4 semaines.	8 injections 606 1 à 10, 1 à 20, 3 à 30 3 à 40	Après la première injection, frissons pendant deux heures. Diarrhée moyenne le lendemain.
37	P.D..., 28 ans.	Chancre, 20 j.	6 injections 606 4 à 30, 2 à 40	Après la première injection, céphalée légère, deux selles diarrhéiques.
38	C.R..., 24 ans.	Chancre, 3 semaines.	4 injections 606 20, 25, 25, 30	Après la première injection, le lendemain, fièvre, frissons, nausées, cinq à six selles diarrhéiques. Le tout a duré vingt-quatre heures.
39	B.A..., 22 ans.	Chancre, 8 j.	4 injections 606 25, 30, 40, 50	Après les première et troisième injections, malaise léger pendant 1 h.
40	A.G..., 24 ans.	Chancre, 8 j.	8 injections 606 1 à 25, 2 à 30, 5 à 40	Après les première et deuxième injections, malaises et frissons pendant six heures, un vomissement, deux à trois selles diarrhéiques.
41	B.S..., 36 ans.	Chancre, 3 semaines.	6 injections 606 3 à 30, 1 à 40, 2 à 50	Après la première injection, malaise et fièvre moyenne pendant deux heures. Après les injections à 50, malaise, constipation et nausées. Après les autres, léger malaise.
42	K..., 42 ans.	Chancre.	7 injections 606 1 à 20, 2 à 30, 3 à 40 1 à 50	Après la première injection, dans la nuit suivante, malaise, frissons, sueurs. Lendemain normal (voyage de 2 heures après les injections).
43	J.G..., 19 ans.	Chancre.	5 injections 606 3 à 30, 2 à 40 puis 914	Après la première injection, malaise avec fièvre le soir, courbature pendant deux jours.
44	M.L..., 25 ans.	Chancre.	7 injections 606 2 à 20, 1 à 15, 4 à 30	Après la première injection, au bout d'une heure, malaise de trois heures, lendemain fatigue (deux heures de voyage après les injections). Autres : rien, sauf après une : un vomissement après avoir mangé.
45	M.G..., 49 ans.	Chancre.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, malaise au bout de deux heures, diarrhée, frissons pendant cinq à six heures.

FEMMES

A. — *N'ayant jamais présenté de réactions*

46	M ^{lle} S. E..., 20 ans.	Chancre, génital.	6 injections 606 6 à 30
47	M ^{lle} L. L..., 22 ans.	Chancre, vulvaire de 3 semaines.	8 injections 606 1 à 20, 1 à 25, 5 à 30, 1 à 35 puis 914

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

48	M ^{me} A. D..., 39 ans.	Chancre, vulvaire de 3 semaines.	3 injections 606 20 à 30, 40 Après la première injection, un vomissement. T. le soir 38°2.
----	----------------------------------	----------------------------------	--

II. — SYPHILIS SECONDAIRE

HOMMES

A. — *N'ayant jamais présenté de réactions*

49	B. T..., 31 ans.	Syphilides, érythémateuses.	8 injections 606 1 à 20, 3 à 30, 4 à 40
50	J. T..., 62 ans.	Roséole.	5 injections 606 1 à 10, 1 à 15, 2 à 20, 1 à 30
51	L.-E. P..., 21 ans.	Roséole, chancre de 1 mois.	après 914, 2 injections 606 30, 30
52	G.-M. R..., 19 ans.	Syphilides, papuleuses et psoriasiformes.	14 injections 606 1 à 25, 4 à 30, 2 à 35, 6 à 40, 1 à 45
53	G. T..., 28 ans.	Syphilides, buccales. Syphilis de 8 mois.	6 injections 606 1 à 15, 2 à 30, 1 à 35, 2 à 40
54	P. R...	Syphilides, buccales.	1 injection 606 30
55	P..U..., 31 ans.	Syphilides, génitales et buccales. Syphilis de 5 mois.	2 injections 606 30, 40
56	R. D..., 25 ans.	Syphilides, génitales et périanales. Syphilis de 3 mois.	4 injections 606 20, 30, 40, 50 puis 914
57	R. I...	Syphilides, génitales. Syphilis de 2 ans 1/2.	4 injections 606
58	V.-R. D..., 30 ans.	Roséole. Chancre de 1 mois.	8 injections 606 2 à 25, 5 à 30, 1 à 40

59	J.-T. R..., 46 ans.	Syphilides, ulcéreuses. Né- phrite syphilitique.	2 injections 606 25, 30
60	L.-J. T..., 38 ans.	Syphilides, amygdales. Syphi- lis de 1 an.	15 injections 606 4 à 30, 8 à 40, 1 à 45, 2 à 60
61	P. P..., 27 ans.	Roséole. Syphilides.	6 injections 606 1 à 20, 3 à 30, 2 à 40 puis 914
62	H. E..., 33 ans.	Syphilides, génitales.	5 injections 606 5 à 30 puis 914
63	D. Y...	Syphilis, secondaire.	8 injections 606 1 à 20, 5 à 30, 2 à 35 puis 914
64	M. S..., 23 ans.	Syphilis, secondaire.	7 injections 606 1 à 20, 4 à 30, 2 à 40
65	T. L..., 19 ans.	Syphilis, secondaires.	3 injections 606 3 à 30
66	G. P..., 26 ans.	Syphilides, buccales. Roséole.	3 injections 606 30, 40, 50
67	P. G..., 41 ans.	Syphilides, malignes ulcé- reuses rebelles à Hg.	1 injection 606, intra-musculaire. 40 (pas de réaction générale, mais réaction locale).
68	G. R..., 28 ans.	Syphilides, psoriasiformes.	5 injections 606 2 à 25, 3 à 30
69	M. P..., 22 ans.	Syphilides, céphalées.	6 injections 606 6 à 30 puis 914
70	M. J..., 19 ans.	Syphilides, roséole.	10 injections 606 2 à 30, 5 à 45, 3 à 60
71	M. R..., 21 ans.	Roséole.	4 injections 606 2 à 30, 1 à 40, 1 à 50
72	A. H..., 32 ans.	Syphilides, buccales.	1 injection 606 30
73	H. M..., 21 ans.	Roséole.	3 injections 606 30, 40, 50
74	B. P..., 27 ans.	Syphilides, papuleuses, tronc et face.	4 injections 606 4 à 30
75	A. C..., 22 ans.	Syphilides, buccales.	5 injections 606 3 à 30, 2 à 40

76	A. B..., 26 ans.	Syphilides, roséole.	7 injections 6o6 4 à 20, 3 à 30 puis 914
77	F. A..., 41 ans.	Syphilides, buccales.	3 injections 6o6 20, 30, 30
78	F. D..., 25 ans.	Syphilides, roséole, céphalées.	5 injections 6o6 3 à 30, 40, 50
79	G. N..., 28 ans.	Syphilides, papuleuses.	2 injections 6o6 30, 40

B. — Ayant présenté quelques réactions

80	A. P...	Syphilis, secon- daire.	9 injections 6o6 6 à 30, 2 à 40, 1 à 50	Après la cinquième injection, frissons, diarrhée avec coliques. Vertiges.
81	B. E..., 20 ans.	Roséole.	3 injections 6o6 30, 40, 50	Après la première injection, vo- missements. T. le soir 39°8. Len- demain, poussée d'herpès.
82	A. D..., 20 ans.	Syphilides, ro- séole.	2 injections 6o6 30, 40	Un vomissement après la pre- mière injection.
83	B. R..., 23 ans.	Syphilides, ro- séole.	2 injections 6o6 20, 30	Après la première injection, lé- gère céphalée et légère diarrhée, deuxième injection ?
84	B. N..., 24 ans.	Syphilides, ul- céreuses.	5 injections 6o6 2 à 30, 2 à 40, 1 à 50	Après la première injection, étour- dissement, diarrhée, malaise. Après la deuxième injection, ver- tiges, diarrhée.
85	C. R...	Syphilides, ro- séole.	5 injections 6o6 2 à 30, 3 à 40	Après la première injection, réac- tion thermique : T. 39°2.
86	A.-D. T..., 23 ans.	Syphilis, secon- daire.	7 injections 6o6 1 à 25, 3 à 30, 3 à 40	Après la première injection, vo- missements, diarrhée. T. 39°5. Len- demain normal. Après la deuxième injection, frisson violent, tremble- ment, vomissement. T. max. : 39°2. Lendemain normal. Frissons, diar- rhée après la troisième injection. Céphalée après la cinquième injec- tion. Autres : rien.
87	F. G..., 31 ans.	Syphilis, secon- daire.	8 injections 6o6 1 à 20, 2 à 30, 5 à 40	Après les première et quatrième injections, céphalée, diarrhée. T. après la première injection : 38°3, après la deuxième injection, nor- male. Lendemain normal.
88	L. X..., 17 ans.	Roséole.	4 injections 6o6 1 à 25, 3 à 30	Après la première injection : cé- phalée. T. max. 38°8.

89	L. V..., 28 ans	Syphilides, roséole.	2 injections 606 30, 40	Léger frisson et une selle diarrhéique après la première injection.
90	L. C..., 33 ans	Syphilides, papuleuses.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, poussée d'urticaire, diarrhée. Après la troisième injection, malaise léger, un vomissement.
91	L. B..., 33 ans	Syphilides, génitales. Syph. de 3 mois	5 injections 606 1 à 20, 1 à 25, 3 à 30	Après la première injection, céphalée, une selle diarrhéique. Après la 2 ^e inject., légère céphalée.
92	L. G..., 29 ans	Syphilides, roséole.	4 injections 606 20, 30, 40, 45	Après la 1 ^{re} inject., légère céphalée; quelques frissons. T. le soir 39°.
93	G. R..., 27 ans	Syph. roséole (hérédo-syph. épileptique).	19 injections 606 1 à 10, 1 à 20, 1 à 25 14 à 30, 1 à 35, 1 à 40	Céphalée après la première inject.
94	G. N...	Roséole, syph. de 15 jours.	2 injections 606 30, 40	Réaction thermique (39°). après la première injection. Légère diarrhée après la deuxième injection.
95	G. D..., 22 ans	Syphilides, roséole.	2 injections 606 30, 40	Légère diarrhée après la première injection.
96	L. C..., 37 ans	Syphilis, secondaire.	10 injections 606 3 à 30, 3 à 40, 4 à 50	Après les première et deuxième injections, léger frisson, 1 vomissement. T. 38°5. Lendemain normal.
97	J. O..., 18 ans	Syph., harynx Chancres de 6 sem.	3 injections 606 30, 40, 50	Légère diarrhée après la deuxième injection.
98	P. L..., 38 ans	Syphilis buccales. Syphilis de 3 ans.	4 injections 606 20, 3 à 30	Dans l'après-midi qui a suivi la deuxième injection, hypothermie qui dura trente minutes, sensation d'étouffement. Aucun autre phénomène anormal.
99	P. S..., 37 ans	Syphilides. Syph. de 3 mois	4 injections 606 20, 30, 35, 40	Légère diarrhée après la quatrième injection.
100	P. X...	Roséole.	1 injection 606 20	Céphalée. T. le soir 39°6. Lendemain normal.
101	F. P..., 24 ans	Syph., amygd. Syph. de 3 mois	9 injections 606 6 à 30, 2 à 35, 1 à 40	Léger frisson et légère diarrhée après la première injection.
102	R. T..., 43 ans	Syph. pharyngiennes. Syphilis de 1 an 1/2.	9 injections 606 20, 25, 6 à 30, 1 à 40	Après la première injection, pendant trois jours, frissons, céphalée, vomiss., vertiges (le malade souffrait en même temps d'une bronchite). Aux deux tiers de la huitième injection, sensation de chaleur à la face et d'oppression (le malade est emphysémateux). Terminé en trois à quatre minutes.

102 bis	R. T..., 43 ans.	Syphilides pharyngiennes. Syphilis de 1 an 1/2.	9 injections 606 20, 25, 6 à 30, 1 à 40	Les troisième, quatrième et neuvième injections ont été suivies de légers maux.
103	R..., 62 ans.	Syphilides, ulcéreuses.	1 injection I.M. 606, sol. acide 50 3 injections 606. I.V. 30, 40, 40	Pas de réaction générale après l'injection I.M. Localement : vive douleur pendant six jours. Douleur atténuée et induration pendant trois semaines. Un vomissement après la deuxième injection I.V.
104	R. T..., 26 ans.	Roséole.	1 injection 606 20	Étourdissement aussitôt après. Fort malaise, trois à quatre heures après. T. le soir 40 degrés. Lendemain normal.
105	S. T..., 31 ans.	Douleurs névralgiques du membre supér. droit.	11 injections 606 20, 25, 7 à 30; 2 à 40	Après la cinquième injection, diarrhée et coliques. Quatre heures après la huitième injection, céphalées, vomissements, vertiges, douleurs épigastriques pendant quatre à cinq heures. Insomnie le lendemain, céphalée qui a disparu dans la journée. Dans le courant de la neuvième injection, le malade se plaint de céphalées et de douleurs lombaires. La céphalée a disparu en cinq minutes, les douleurs lombaires ont persisté très violentes pendant quatre heures.
106	S. S..., 30 ans.	Syph., roséole.	2 injections 606 30, 35	Vomissement une heure après la première injection.
107	T. R..., 51 ans.	Syphilis, secondaire.	3 injections 606 25, 35, 45	Un peu de diarrhée après la troisième injection.
108	T. T..., 31 ans.	Alopécie. Syphilis de 3 mois.	14 injections 606 4 à 30, 2 à 35, 8 à 40 puis 914	Céphalée et nausées après la première injection.
109	Y. O..., 33 ans.	Syph., roséole.	7 injections 606 4 à 30, 2 à 40, 1 à 50	Après les première et deuxième injections, un vomissement, sensation de fièvre, malaise. Lendemain normal.
110	V. D..., 28 ans.	Syphilis, secondaire.	18 injections 606 13 à 30, 5 à 40	Après les six premières injections, malaise le soir, frissons, un vomissement, terminé dans la nuit, fatigue le lendemain.
111	Y. M..., 23 ans.	Syphilis, secondaire.	4 injections 606 3 à 30, 1 à 40	Après les deuxième et troisième injections, malaise, état nauséux pendant deux à trois heures.

112	R.C..., 20 ans.	Syphilides buccales.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, frissons, deux selles diarrhéiques.
113	Y.R..., 26 ans.	Syphilis, secondaire	2 injections 606 30, 30	Malaise léger après la première injection.
114	M.P..., 18 ans.	Syphilis, secondaire.	4 injections 606 4 à 30	Après les premières et deuxième injections, malaises pendant trois à quatre heures, frissons, deux à trois selles diarrhéiques.
115	R.D..., 25 ans.	Syphilides anales et buccales.	7 injections 606 3 à 30, 3 à 40, 1 à 50	Après la première injection, quelques nausées, frissons.
116	J.R..., 24 ans.	Syphilis, secondaire.	11 injections 606 1 à 20, 8 à 30, 2 à 40	Sauf après les deux dernières injections, a toujours eu trois à quatre heures après un malaise de trois à quatre heures avec frissons, un vomissement, terminé dans la nuit.
117	R.F..., 33 ans.	Syphilis, secondaire.	7 injections 606 4 à 30, 2 à 40, 1 à 50	Après les quatre premières injections, léger malaise le soir terminé le lendemain.
118	L.B..., 24 ans.	Syphilides buccales.	9 injections 606 1 à 20, 8 à 30	Deux injections ont été suivies de malaises, de nausées pendant quatre à cinq heures.
119	M.L..., 30 ans.	Syphilis, secondaire.	11 injections 606 1 à 20, 6 à 30, 4 à 40	Quatre heures après la première injection, malaise de une heure avec frissons légers.
120	P.M..., 44 ans.	Syp., papuleuses du front.	6 injections 606 4 à 30, 40, 50	Après toutes, une à deux heures de malaise avec légers frissons.
121	E.N..., 24 ans.	Roséole, céphalées.	7 injections 606 1 à 20, 5 à 30, 1 à 40	Après la première injection, un vomissement au bout d'une heure, huit selles de diarrhée dans les trente-six heures.
122	P.G..., 28 ans.	2 fois roséole malgré Ilg.	7 injections 606 7 à 30	Après la première injection, légère diarrhée, quelques nausées.
123	G.E..., 31 ans.	Syphilides, ulcéreuses du bras. Syphilides, buccales.	10 injections 606 10 à 30, 5 à 40 puis 914	Après les premières et deuxième injections, malaise le soir pendant quatre heures, nausées sans vomissements.
124	G.G..., 26 ans.	Syphilides, acnéiformes, tronc et bras.	5 injections 606 5 à 30	Après la première injection, malaise pendant cinq heures, trois vomissements. Léger malaise après la quatrième injection.
125	D.V..., 28 ans.	Syphilides buccales.	6 injections 606 1 à 20, 4 à 30, 1 à 40	Après toutes, malaise pendant quelques heures (huit heures après la première injection, une à deux heures pour les autres).

126	R. de C..., 31 ans	Syphilis,secon- daire.	10 injections 606 4 à 30, 3 à 40, 3 à 50	Après la première injection, ma- laise et frissons pendant quatre heu- res. Après les quatrième et cinquième injections, légère réaction fébrile.
127	R. C..., 24 ans	Roséole, syph. buccales.	4 injections 606 20, 30, 30, 40	Malaise léger pendant deux heures après la deuxième injection.
128	B. H..., 27 ans	Syphilis,secon- daire.	4 injections 606 20, 30, 30, 40	Après la dernière injection, un vo- missement après avoir mangé.
129	B. J..., 29 ans	Syph., bucca- les et anales.	13 injections 606 8 à 20, 5 à 40	Après la première injection, trois heures de malaise, un vomissement, trois selles.
130	J. B..., 21 ans	Syphilides buc- cales.	5 injection 606 4 à 30, 1 à 40	Après les première et troisième injections, léger malaise pendant trois à quatre heures, un vomisse- ment.
131	F. F..., 24 ans	Syphilis,secon- daire.	6 injections 606 4 à 30, 2 à 40	Après les première et quatrième injections, malaise pendant une à deux heures avec nausées.
132	G..., 35 ans	Syphilides tête et tronc.	1 injection 606 I. M. 60 1 injection 606 I. V. 30	I. M. Réaction générale nulle. Lo- cale : quinze jours de douleurs. I. V. Malaise pendant quatre à cinq heures.

FEMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réaction

133	Mme B. S..., 41 ans	Syphilides génitales et péri-ana- les.	2 injections 606 20, 30
134	Mme L. P..., 53 ans	Syphilides, vulvaires et faciales.	2 injections 606 30, 40
135	Mme B. T..., 40 ans	Syphilides, ulcéreuses.	2 injections 606 30, 40
136	Mlle C. S..., 18 ans	Syphilides, vulvaires, péri-ana- les, buccales.	Après 914, 2 injections 606 30, 30
137	Mlle C. R..., 18 ans	Syphilides, amygdales.	5 injections 606 15, 20, 25, 30, 35
138	Mlle C. Y..., 25 ans	Syphilides, roséole. Chancre de 1 mois.	5 injections 606 20, 4 à 30 puis 914
139	Mme D. T..., 22 ans	Syphilides, polymorphes, géné- ralisées.	4 injections 606 20, 30, 30, 40

140	Mme G. T..., 56 ans.	Roséole.	2 injections 606 30, 40
141	Mme L. N..., 23 ans.	Syphilides, vulvaires et buccales.	Après 914, 6 injections 606 6 à 30
142	Mme L.-E. C..., 30 ans.	Syphilides, roséole.	3 injections 606 30, 40, 50
143	Mlle M. M..., 19 ans.	Syphilides, roséole.	2 injections 606 20, 30
144	Mlle P. T..., 25 ans.	Syphilides, vulvaires et buccales.	3 injections 606 20, 30, 30
145	Mlle S. N..., 16 ans.	Syphilides, vulvaires.	2 injections 606 20 à 30 puis 914
146	Mme M. B..., 24 ans.	Syphilis, secondaire.	3 injections 606 1 à 30, 2 à 45
147	Mme B. J..., 25 ans.	Syphilis, secondaire.	7 injections 606 4 à 20, 2 à 30, 1 à 40

B. — Ayant présenté quelques réactions

148	Mme A. S..., 23 ans.	Syphilides, ul- céreuses.	4 injections 606 15, 30, 40, 50	Légère céphalée après la troi- sième injection.
149	Mlle B. R..., 25 ans.	Syphilides, pig- mentaires.	2 injections 606 25, 30	Après la première injection, cé- phalée jusqu'au soir, légère diarrhée, un vomissement.
150	Mlle J. B..., 22 ans.	Syph. vulvaires et anales.	4 injections 606 20, 3 à 30	Le soir de la deuxième injection, vomissement, légère diarrhée. T. 39 degrés. Terminé dans la nuit.
151	Mme B. Y..., 30 ans.	Syphilides, po- lymorphes. Alopécie sp.	4 injections 606 20, 30, 30, 40	Légère réaction thermique après la première injection. T. 37°9.
152	Mme B. N...	Syph., roséole.	7 injections 606 25, 5 à 30, 1 à 40	Après la première injection, cé- phalée, état nauséux, léger étour- dissement.
153	Mlle J.-B. N..., 21 ans.	Syph., roséole. Syph. de 6 sem.	3 injections 606 30, 40, 40	Après la deuxième injection, cé- phalée le jour et la nuit suivante, un vomissement.
154	Mme B. S...	Syphilides, po- lymorphes.	3 injections 606 3 à 30	A toute légère réaction; céphalée, nausées, diarrhée, très faibles.
155	Mlle M. B..., 32 ans.	Syphilides, po- lymorphes.	2 injections 606 15, 20	Réaction thermique. T. max. 39°7 après la première injection. Lendemain normal.

156	M ^{me} C. T..., 28 ans.	S. sec., vulv., et anales.	2 injections 606 15, 30	Céphalée après la première injection.
157	M ^{lle} C. L..., 22 ans.	Syphilides, vulvaires.	4 injections 606 20, 30, 30, 40	Après la première injection, céphalée terminée le soir. T. 38°2.
158	M ^{me} D. T..., 25 ans.	Syphilides, roséole.	2 injections 606 30, 40	Après la première inject. quelques nausées, un peu de fièvre le soir, légère diarrhée jusqu'au lendemain.
159	M ^{lle} D. X..., 19 ans.	Syphilides, polymorphes (Infection puerpérale un mois avant la première inj., guérie à cette date).	5 injections 606 2 à 20, 2 à 25 1 à 30	Après la deuxième injection, céphalée violente commencée le soir de l'injection et qui a duré quatre jours. Douleurs abdominales. Constipation pendant cinq jours. Faiblesse des jambes. Pouls régulier bien frappé à 110. Plaques érythémateuses aux coudes, aux genoux. Six jours après, tous ces troubles ont disparu. Toutes les autres : rien.
160	M ^{me} G. L...,	Syphilis sec.	4 injections 606 4 à 30 puis 914	Après la quatrième injection, frissons, céphalée, légère diarrhée. Terminée le soir.
161	M ^{me} G. R..., 34 ans.	Syph. sec., roséole.	1 inject. 606, I. M. 45 6 injections 606, I. V. 25, 30, 30, 40, 40, 50	Après injection I. M., douleurs qui ont duré un mois. Pas de réaction générale. Après la première injection I. V. Diarrhée, vomissements, malaise, céphalée. Lendemain normal. Légère diarrhée après les trois suiv.
162	M ^{lle} G. N..., 20 ans.	Syphilides buccales.	5 injections 606 1 à 20, 4 à 30	Après la deuxième injection, légère céphalée, légère diarrhée, quelques vertiges.
163	M ^{me} G. T...,	Syphilis sec.	8 injections 606 1 à 15, 1 à 20, 6 à 30	Après la première injection, céphalée, congestion de la face. Frisson, vomissement, diarrhée.
164	M ^{lle} C. G..., 21 ans.	Syphilis sec.	4 injections 606 15, 25, 30, 40	Après la première injection, frissons, légère sensation de fièvre.
165	M ^{me} H. E...,	Syph. sec., roséole.	3 injections 606 30, 30, 40	Ayant travaillé après la deuxième injection, a eu quatre heures après nausées, vertiges, malaise, lypothymies, deux vomissem., deux selles diarrhéiques. Terminé le lendemain.
166	M ^{me} S. S..., 28 ans.	Syphilides, amygdales.	2 injections 606 30, 40	Après la première injection, céphalée, bourdonnements d'oreille, une selle diarrhéique, frisson et sensation de fièvre. Après la deuxième injection, légère diarrhée.

167	Mme L. N..., 35 ans.	Syphilides, périanales. Syph. de 3 mois	3 injections 606 30, 40, 40, puis 914	Après toutes, légère réaction, diarrhée, vomissements. Après la troisième injection. T. 39 degrés.
168	Mme M. T..., 41 ans.	Syphilides buccales, céphalées.	4 injections 606 30, 30, 40, 50 puis 914	Après la première injection, étourdissements, vertiges, vomissements, malaises.
169	Mlle P. R..., 28 ans.	Chorio-rétinite.	3 injections 606 20, 30, 30	Aussitôt après la première injection, douleur dans le membre injecté, un vomissement, constipation, céphalée jusqu'au lendemain matin.
170	Mlle A. P..., 27 ans.	Syph., sec.	8 injections 606 15, 20, 25, 5 à 30	Légère diarrhée après la première et la quatrième injection.
171	Mme T. T..., 41 ans.	Syph. sec., roséole.	4 injections 606 15, 25, 30, 30 puis 914	Céphalée et diarrhée, le lendemain de la première injection. Un vomissement et léger malaise après la troisième injection.
172	Mlle S. U..., 15 ans.	Syphilides vulvaires.	8 injections 606 10, 15, 15, 20, 25, 3 à 30 puis 914	Après la première injection, céphalée, frissons, malaises, cinq à six vomissements, tendance à la syncope, insomnie. Surlendemain normal.
173	Mme A. P..., 25 ans.	Syph. sec., de 3 mois.	13 injections 606 9 à 30, 1 à 35, 1 à 40 2 à 50	Après les première, deuxième et cinquième injections, légère réaction, frissons, malaises, nausées, quelques vomissements, légère diarrhée, terminé le soir.
174	Mme V..., 22 ans.	Syphilis sec.	2 injections 606 30, 40	Après la première injection, malaise, quatre à cinq vomissements. Après la deuxième injection, deux vomissements.
175	Mlle M. C..., 24 ans.	Syphilides, amygdales.	7 injections 606 5 à 30, 2 à 40	Après toutes, malaises avec frissons, le soir, trois à quatre selles. Terminé le lendemain, sauf après une injection à 40 degrés, courbature pendant deux jours.
176	Mme M. M..., 35 ans.	Syphilides, buccales.	1 injection 606, 30	Deux vomissements.
177	Mlle E. P..., 26 ans.	Syphilis sec.	8 injections 606 1 à 20, 7 à 30	Après la troisième injection, légère diarrhée pendant trois jours,
178	Mlle D. M..., 20 ans.	Syphilides, buccales.	5 injections 606 1 à 20, 3 à 30 1 à 40	Après la deuxième injection, un vomissement et deux selles. Après une autre, trois à quatre selles.
179	Mme M. D..., 30 ans.	Syphilis sec., roséole.	4 injections 606 20, 30, 30, 40	Après toutes, malaise, frisson, un vomissement, terminés le soir.

180	Mme B. M..., 28 ans.	Syphilis sec.	3 injections 606 30, 40, 50	Après la première injection, léger malaise de deux à trois heures. Après la dernière, vomissement et diarrhée, terminés en douze heures.
181	Mme A. F...	Syphilides, rebelles, acnéiformes.	7 injections 606 6 à 30, 1 à 40 puis 914	Après la deuxième injection, un vomissement, malaise de quatre heures. Après la troisième injection, un vomissement, deux à trois selles diarrhéiques dans les cinq heures suivantes. Le lendemain, deux ou trois vomissements, malaise de trois à quatre heures, courbature.
182	Mme B. J..., 27 ans.	Syphilis sec.	5 injections 606 1 à 20, 2 à 25, 2 à 30	Après toutes, douze heures de malaise avec trois à quatre selles diarrhéiques.
183	Mlle E. C..., 30 ans.	Syphilis sec. alopécie.	2 injections 606 30, 40	Malaise pendant une à deux heures après la première injection; pendant deux jours, après la deuxième injection, constipation.

III. — SYPHILIS TERTIAIRE

HOMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réactions

184	B. R..., 63 ans.	Syphilides sec. tert., tronc et membres.	1 injection 606 20 puis 914.
185	B. C..., 26 ans.	Gomme de la narine. Syphilides anales.	4 injections 606 20, 30, 30, 35
186	C. L..., 44 ans.	Syphilis tert., osseuse, iritis.	2 injections 606 30, 40
187	C. R..., 50 ans.	Gomme jambe droite. Syphilis de 30 ans.	3 injections 606 10, 15, 20
188	F. L..., 60 ans.	Gomme voûte palatine.	4 injections 606 15, 3 à 30
189	L. R..., 29 ans.	Gomme du menton. Syphilis de 5 ans.	7 injections 606 1 à 20, 2 à 30, 4 à 40 puis 914
190	M. N..., 37 ans.	Gommes buccales. Syphilis de 19 ans.	1 injection 606 45
191	G. D..., 33 ans.	Gomme nasale. Exostose de la troisième côte gauche.	6 injections 606 3 à 30, 3 à 40 puis 914

192	S. P..., 24 ans.	Syphilis tert.	10 injections 606 8 à 30, 2 à 40
193	M. M..., 25 ans.	Syphilis tert.	2 injections 606 2 à 30
194	E. C..., 35 ans.	Syphilis tert. du nez.	4 injections 606 4 à 30

B. — Ayant présenté quelques réactions

195	B.T..., 49 ans.	S. tert. Syph. de 10 ans.	3 injections 606 30, 35, 45	Légère diarrhée vingt-quatre heures après la première injection.
196	D.S..., 27 ans.	Gomme de la jambe gauche.	1 injection 606 20	Assez forte diarrhée.
197	E. J..., 32 ans.	Gom. du front S. pr., 13 ans.	4 injections 606 20, 30, 35, 40	Légère diarrhée après les trois premières injections.
198	J. Y..., 28 ans.	Gomme de la langue. Syph. de 6 ans.	8 injections 606 1 à 25, 3 à 30, 2 à 40 1 à 45, 1 à 50	Après la première injection, deux selles de diarrhée, quelques nausées. Le lendemain de la troisième, éruption érythémato-urticarienne sur les deux avant-bras.
199	K.T..., 43 ans.	Gommes du bras.	2 injections 606 30, 30	Après la première injection, tremblement, frisson, un vomissement. T. 37°8 le soir. Après la deuxième injection, soubresauts dans les jambes. T. 38°5 le soir.
200	L.N..., 24 ans.	Gomme du tibia.	4 injections 606 15, 20, 25, 30	Après la première injection, céphalée, légère réaction thermique.
201	P.E..., 44 ans.	Gommes avant-bras.	15 injections 606 10 à 30, 3 à 35, 2 à 40	Quelques vertiges après la première et la treizième injections.
202	M.V..., 41 ans.	Gomme de la langue.	1 injection 606 30	Un vomissement deux heures après.
203	W. G..., 26 ans.	Gomme de la verge.	5 injections 606 5 à 30	Céphalée le soir après la première injection.
204	V..., 53 ans.	Syphilis tert.	6 injections 606 2 à 20, 4 à 30	Courbature le lendemain de la première injection.
205	V.F..., 19 ans.	Syphilis tert.	1 injection 606 30	Malaise pendant trois heures. Un vomissement.
206	E. S..., 34 ans.	Syphilis tert.	4 injections 606 1 à 20, 3 à 30	Malaise d'une heure le soir après la deuxième injection.

207	M. J..., 22 ans.	Syphilis tert. du tibia.	7 injections 606 6 à 30, 1 à 40	Après la première injection au bout de deux heures, une heure de malaise avec céphalée.
208	H. B..., 33 ans.	Syphilis tert., os du nez.	7 injections 606 1 à 20, 6 à 30	Malaise général de quatre à cinq heures après toutes. Frissons après la première injection.
209	F. B..., 36 ans.	Gomme cuir chevelu.	4 injections 606 4 à 30	Après la deuxième injection, frissons, vomissements, deux selles, malaises. Lendemain normal.
210	G. B..., 26 ans.	Gomme, voûte palatine.	4 injections 606 2 à 30, 1 à 40, 1 à 50	Après toutes, sensation de malaise.

FEMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réactions

211	Mme B. T..., 46 ans.	Gomme ulcérées.	5 injections 606 10, 20, 3 à 30	
212	Mlle L. B..., 14 ans.	Syphilis tert., nasale et linguale.	4 injections 606 15, 20, 25, 25	
213	Mme M. E..., 53 ans.	Gomme voile du palais.	3 injections 606 20, 30, 45	
214	Mme R. N..., 40 ans.	Gomme du pharynx. Kératite.	3 injections 606 20, 30, 30 puis 914	
215	Mlle P. R..., 23 ans.	Syphilis tert. du nez.	3 injections 606 15, 20, 30	
216	Mlle A. D..., 26 ans.	Syphilis tert. de la jambe.	2 injections 606 20, 30	

B. — Ayant présenté quelques réactions

217	Mlle A. B..., 23 ans.	Syphilides sec. et tert. du dos.	1 injection 606 30	Frisson, un vomissement. Après la première injection, vive agitation. Frissons, cinq à six vomiss., quatre selles diarrhéiques.
218	Mme B. R..., 38 ans.	Syphilides tert. cuir chevelu.	2 injections 606 30, 40	Après la deuxième injection sensation de fièvre, vomiss. Diarrhée pendant trois jours. Erupt. érythém. Anorexie, vertiges. Au bout de huit jours, tout a disparu.

219	Mlle G. B..., 14 ans.	Ulcération fesse droite. H.-syphilis.	2 injections 606 20, 30	Après la première injection, un vomissement, poussée d'urticaire. T. 39°5.
220	Mme L. S...	Gomme voile du palais. Ostéite tête humérale.	3 injections 606 25, 30, 30	Après la première injection, malaise, un vomissement. T. 38°2. Après la deuxième injection, un vomissement, quelques coliques. Après la troisième injection, vertiges, frissons, diarrhée avec coliques.
221	Mme P. E..., 21 ans.	Syphilis tert.	3 injections 606 2 à 30, 1 à 40	Après les première et troisième injections, malaises, vertiges, nausées, puis vomissement.
222	Mme R. T..., 41 ans.	Syphilides tert., ulcé- reuses.	2 injections 606 20, 30	Après la première injection, céphalée, fièvre légère, cinq à six selles de diarrhée.
223	Mme M. Q..., 33 ans.	Gomme voûte palatine.	3 injections 606 20, 25, 30	Après la première injection, malaise de deux heures avec frisson, lendemain : fatigue. Après les deuxième et troisième injections, léger malaise.
224	Mme E. M..., 39 ans.	Syphilidestert. avant-bras.	7 injections 606 1 à 20, 6 à 30	Après la cinquième injection, vomissements, léger malaise.
225	Mme E. M..., 32 ans.	Syphilis du cu- bitus.	2 injections 606 2 à 30	Très léger malaise après chacune.
226	Mme P. M..., 35 ans.	Syphilis tert. du nez.	5 injections 606 2 à 20, 3 à 30	Après une seule, malaise léger.
227	Mme G. A..., 24 ans.	Syphilis tert.	3 injections 606 20, 25, 30	Après la première injection, malaise de cinq heures avec frissons.
228	Mlle L. D..., 30 ans.	Syphilis tert., céphalées.	6 injections 606 1 à 20, 5 à 30 puis 914	Après les cinq premières injections, frissons, malaise, un vomissement, deux à trois selles diarrhéiques.
229	Mme F. V..., 42 ans.	Gomme voûte palatine.	9 injections 606 1 à 10, 7 à 30, 1 à 40	Après toutes, malaises, deux selles de diarrhée. Pendant la dernière (à 10), crise nitroïde; l'injection arrêtée, tout disparaît en dix minutes.
230	Mme D. T...	Syphilis tert.	2 injections 606 2 à 30	Après chacune, quelques vomissements, légère diarrhée, frissons. T. 37°5.

IV. — SYPHILIS QUATERNAIRE

HOMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réaction

231	R. L..., 40 ans.	Tabes incipiens Syphilis de 8 ans.	2 injections 6o6 20, 30
232	G. P..., 59 ans.	Tabes.	7 injections 6o6 15, 20, 25, 4 à 30
233	J. B..., 32 ans.	Tabes incipiens.	4 injections 6o6 15, 20, 25, 30

B. — Ayant présenté quelques réactions

234	L.B..., 48 ans.	Tabes de 10 ans S., 22 ^e année.	8 injections 6o6 15, 20, 3 à 30, 3 à 40 puis 914	Crises douloureuses après les première, deuxième, troisième, et cinquième injections. Dans le cours des deux dernières, congestion de la face et légère dyspnée. Terminé en cinq ou six minutes.
235	B.L..., 35 ans.	Tabes. Syphil. 14 ^e année.	2 injections 6o6 30, 40	Vomissements après chacune.
236	E.M..., 41 ans.	Paralysie oculaire.	3 injections 6o6 1 à 20, 2 à 30	Après toutes, léger malaise pendant deux à trois heures.
237	G.A..., 29 ans.	Par. III ^e paire, Syphilis ancienne.	7 injections 6o6 1 à 20, 5 à 30 1 à 40 puis 914	Après les trois premières injections, légère courbature pendant la journée.
238	M.C..., 42 ans.	Troubles pupillaires. Syph., 11 ^e année.	6 injections 6o6 2 à 30, 1 à 40, 3 à 50	Après la première injection, malaise, une selle de diarrhée.
239	B.A..., 39 ans.	Paral. du droit externe.	4 injections 6o6 20, 30, 35, 40	Après la première injection, malaise avec frissons.
240	A. B..., 36 ans.	Paralysie, III ^e paire. Syph., 15 ^e année.	3 injections 6o6 25, 30, 30	Après la première injection malaise léger de trois heures. Après la deuxième injection, un vomiss.
241	B.E... 57 ans.	Tabes confirmé.	4 injections 6o6 1 à 20, 3 à 30	Après chacune, malaise de trois à quatre heures.
242	F..., 39 ans.	Paralysie, III ^e paire. S. à 22 ^e année.	1 inj. 6o6. I. M. 60 2 inj. 6o6. I. V. 30, 40	Après injection I. M., réaction générale nulle, réaction locale assez marquée. Après injection I. V, malaise de deux heures.

V. — SYPHILIS LATENTE

HOMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réactions

243	L. V..., 29 ans.	9 ^e année	3 injections 606 1 à 20, 2 à 30
244	L. B..., 22 ans.	6 ^e année	1 injection 606 20
245	M. B..., 27 ans.	6 ^e année	1 injection 606 30

B. — Ayant présenté quelques réactions

246	L. P..., 25 ans	2 ^e année	5 injections 606 5 à 30	Légère diarrhée après la première injection.
247	L. B..., 35 ans	3 ^e année	5 injections 606 1 à 20, 4 à 30	Après les deux premières injections, malaise léger, vomissements et coliques.
248	M. R..., 27 ans	6 ^e année	6 injections 606 2 à 40, 1 à 50, 3 à 60	Frissons pendant une heure après la première injection.
249	M. B..., 28 ans	2 ^e année	3 injections 606 3 à 30	Un vomissement après la première injection.
250	G. D..., 30 ans	3 ^e année	4 injections 606 3 à 30, 1 à 40	Après la quatrième injection, malaise pendant cinq heures, frissons, vomissements, trois selles.
251	L. C..., 26 ans	3 ^e année	2 injections 606 2 à 30	Après la première injection, malaise léger de deux à trois heures.
252	A. S..., 33 ans	8 ^e année	5 injections 606 5 à 25	Malaise de une heure après la première injection.
253	A., 44 ans	20 ^e année	3 injections 606 20, 30, 30	Après la première injection, malaise léger pendant quatre heures.
254	L.-M. E..., 30 ans	2 ^e année	5 injections 606 5 à 30	Après la première injection, malaise dans la nuit, quatre selles. Après les autres, malaise moins fort.
255	L. G..., 36 ans	15 ^e année	5 injections 606 10, 20, 25, 25, 30	Après toutes, le soir, malaise de trois à quatre heures avec frisson, lendemain normal.
256	F. M. E..., 45 ans	16 ^e année	4 injections 606 20, 30, 40, 40	Après la troisième injection, malaise, un vomissement.

257	E. M..., 30 ans	2 ^e année	5 injections 6o6 4 à 30, 1 à 40	Après la deuxième injection, vomissements et céphalée pendant deux heures. Après les autres, très léger malaise pendant une à deux heures.
258	L. E..., 24 ans	3 ^e année	1 injection 6o6 30	Très léger malaise pendant deux heures.
259	G. A..., 24 ans	2 ^e année	6 injections 6o6 4 à 30, 1 à 40, 1 à 50	Après toutes, vomissements, frissons, malaise général pendant une heure et demie environ.
260	H. L..., 26 ans	3 ^e année	3 injections 6o6 20, 30, 30	Après la première injection, au bout de quatre heures, un vomissement, quatre heures de malaise.
FEMME				
261	Mme G. E..., 25 ans.	2 ^e année	2 injections 6o6 2 à 30	Après la première injection, deux heures après, un vomissement.

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE 914

I. — SYPHILIS PRIMAIRE

HOMMES

A. — N'ayant jamais présenté de réactions

2	B. E..., 22 ans.	Chancre génital de un mois.	606, puis 4 injections 914 1 à 45, 2 à 60, 1 à 75
5	G. S..., 57 ans.	Chancre génital de quelques jours.	606, puis 2 injections 914 45, 45
6	G. N...	Chancre génital de huit jours.	606, puis 2 injections 914 45, 45
8	L. C..., 32 ans.	Syphilis pr.	606, puis 8 injections 914 2 à 30, 3 à 45, 1 à 60, 2 à 75
15	B. N..., 22 ans.	Chancre génital.	606, puis 1 injection 914 45
19	B. N..., 40 ans.	Chancre génital.	606, puis 1 injection 914 30
23	S. F..., 22 ans.	Chancre génital de six semaines.	606, puis 14 injections 914 3 à 30, 4 à 45, 3 à 60, 4 à 75
28	P. C..., 35 ans.	Syphilis pr.	606, puis 4 injections 914 1 à 30, 1 à 45, 2 à 60
30	R. I...	Syphilis pr.	606, puis 8 injections 914 2 à 45, 2 à 60, 4 à 75
43	J. G..., 19 ans.	Syphilis pr.	606, puis 4 injections 914 1 à 40, 3 à 60
262	A. I..., 49 ans.	Chancre génital.	4 injections 914 30, 45, 60, 75
263	A. O..., 26 ans.	Chancre génital.	8 injections 914 1 à 30, 3 à 45, 3 à 60, 1 à 75
264	B. C..., 30 ans.	Chancre génital de un mois.	4 injections 914 30, 45, 60, 60

265	B. L...	Chancre génital.	5 injections g14 2 à 30, 2 à 45, 1 à 60
266	B. P..., 22 ans.	Chancre génital.	4 injections g14 30, 45, 45, 60
267	H. B..., 33 ans.	Chancre de quinze jours.	6 injections g14 1 à 20, 2 à 45, 3 à 60
268	J. C..., 28 ans.	Chancre génital.	3 injections g14 30, 45, 60
269	C. N..., 21 ans.	Chancre génital.	7 injections g14 30, 45, 60, 4 à 75
270	D. E..., 41 ans.	Chancre génital.	3 injections g14 30, 45, 60
271	G. R..., 18 ans.	Chancre anal.	4 injections g14 30, 45, 60, 60
272	G. N..., 32 ans.	Chancre de huit jours.	3 injections g14 30, 45, 60
273	G. D...	Chancre d'un mois.	3 injections g14 30, 30, 40
274	H. N...	Chancre d'un mois.	3 injections g14 30, 45, 60
275	L. G..., 24 ans.	Chancre d'un mois.	8 injections g14 1 à 30, 3 à 45, 3 à 60, 1 à 75
276	P. L..., 21 ans.	Chancre deux mois.	6 injections g14 30, 45, 60, 75, 75, 90
277	L. B...	Chancre de trois semaines.	2 injections g14 30, 30
278	L. R..., 23 ans.	Chancre de trois semaines.	5 injections g14 30, 45, 60, 75, 75
279	P. D..., 29 ans.	Chancre de quinze jours.	3 injections g14 20, 45, 45
280	L. P..., 29 ans.	Chancre d'un mois.	4 injections g14 30, 45, 60, 75
281	R. T..., 26 ans.	Chancre de quarante jours.	4 injections g14 45, 45, 60, 60
282	T. D..., 32 ans.	Chancre de quinze jours.	7 injections g14. Les quatre premières à trois jours d'intervalle. 45, 60, 60, 60, 45, 60, 60
283	V. D..., 25 ans.	Chancre de quinze jours.	3 injections g14 30, 45

284	R. X..., 26 ans.	Chancre de onze jours.	11 injections g14 2 à 30, 3 à 45, 5 à 60, 1 à 75
285	L. R..., 28 ans.	Chancre de huit jours.	3 injections g14 15, 30, 45
286	L. E..., 25 ans.	Chancre de trois semaines.	12 injections g14 2 à 30, 3 à 45, 3 à 60, 4 à 75
287	P. L..., 22 ans.	Chancre de cinq à six jours.	3 injections g14 25, 30, 45
288	J. B..., 22 ans.	Chancre de six semaines.	7 injections g14 30, 45, 2 à 60, 3 à 75
289	M. T..., 26 ans.	Chancre du méat.	11 injections g14 3 à 30, 3 à 45, 3 à 60, 2 à 75
290	M. V..., 24 ans.	Syphilis pr.	8 injections g14 30, 2 à 45, 2 à 60, 3 à 75
291	F. S...	Syphilis pr.	7 injections g14 2 à 30, 3 à 45, 60, 75
292	R. T..., 26 ans.	Syphilis pr.	8 injections g14 30, 45, 2 à 60, 4 à 75
293	P. S..., 21 ans.	Syphilis pr.	12 injections g14 1 à 30, 6 à 45, 5 à 60
294	L. R..., 23 ans.	Syphilis pr.	16 injections g14 1 à 30, 4 à 45, 4 à 60, 7 à 75
295	H. L..., 37 ans.	Syphilis pr.	2 injections g14 30, 45
296	H. B..., 21 ans.	Chancre de cinq semaines.	9 injections g14 1 à 25, 2 à 45, 1 à 60, 4 à 75, 1 à 90
297	H. B..., 24 ans.	Chancre de trois semaines.	10 injections g14 1 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 5 à 75
298	H. B..., 21 ans.	Chancre de dix jours.	4 injections g14 30, 45, 60, 75
299	J.-B.-L. T..., 24 ans.	Chancre de trois semaines.	11 injections g14 de 30 à 75

B. — Ayant présenté quelques réactions

3	C. T..., 27 ans.	Chancre génital.	606, puis 7 inject. g14 2 à 30, 2 à 45, 60, 2 à 75	Frissons, diarrhée le lendemain de la première injection; surlendemain, fatigue.
22	N. S..., 30 ans.	Chancre de 10 jours.	606, puis 2 inject. g14 45, 60	Six heures après la deuxième injection, vertiges.

300	A.L..., 22 ans.	Chancre.	6 injections g14 30, 45, 60, 3 à 75	Léger malaise après la première injection.
301	A.L..., 31 ans.	Chancre.	4 injections g14 30, 45, 60, 75	Après la première injection, malaise, fièvre pendant deux jours.
302	C.X..., 19 ans.	Chancre anal.	3 injections g14 30, 45, 45	Après la première injection, dans la soirée, céphalée, diarrhée, quelques nausées. T. 38°.
303	G.U..., 33 ans. (saturnin)	Chancre de 21 jours.	2 injections g14 30, 45	Après la première injection, insomnie, céphalée, coliques et constipation.
				Après la deuxième injection, diarrhée. T. 39°2. Céphalée violente, congestion de la face, raideur de la nuque, nausées, vertiges.
304	L.G..., 16 ans.	Chancre de 3 sem.	7 injections g14 30, 45, 4 à 60, 75	Trois jours après, rétention d'urine, apparition d'albumine dans les urines.
				Huit jours après, apparition d'une teinte subictérique qui augmenta peu à peu pour devenir dix-sept jours après l'injection un ictère intense. Pendant ce temps les autres symptômes avaient décliné peu à peu et avaient complètement disparu quinze jours après l'injection.
305	L.E..., 25 ans.	Chancre de 3 semaines (épileptique)	3 injections g14 30, 45, 50	Vingt-deux jours après l'injection, l'ictère avait beaucoup diminué d'intensité et le malade pouvait, sur sa demande, quitter l'hôpital.
306	J.M..., 28 ans.	Chancre d'un mois.	7 injections g14 30, 2 à 45, 2 à 60, 2 à 75	Réaction thermique après la première injection. T. le soir 40°4. Lendemain normal.
307	J.M..., 45 ans.	Chancre de 3 sem.	3 injections g14 30, 45, 60	Malaise, congestion de la face, pendant la troisième injection. Dans la journée, deux crises épileptiques avec vomissements.
308	P.M..., 33 ans.	Chancre de 3 à 4 jours.	4 injections g14 45, 45, 70, 45	Après la première injection, malaise, céphalée légère. Le lendemain sensation de fatigue.
				Après la première injection, céphalée. Après la troisième injection, céphalée, diarrhée.
				Après la troisième injection, dans la journée, frissons et sueurs. T. 39°, vomissements, diarrhée, malaise, céphalée. Deux jours après, éruption rubéoliforme puis scalatiniforme du ventre, du dos, des bras, non prurigineuse, disparue en deux jours.

308 bis	P.M..., 33 ans.	Chancre de 3 à 4 jours.	4 injections g14 45, 45, 70, 45	Après la quatrième injection, ma- laise, céphalée, vomissements, diarr- hée. T. 39°6. Lendemain normal.
309	M.L..., 27 ans.	Chancre de 3 semaines.	11 injections g14 40, 3 à 45, 7 à 60	Après la première injection, cé- phalée, courbature, frissons.
310	P.S..., 40 ans.	Chancre de 3 semaines.	10 injections g14 30, 3 à 45, 3 à 60 3 à 75	Après la première injection de la deuxième série, sensation de fièvre et frissons jusqu'au soir.
311	M.L..., 56 ans.	Chancre de 3 semaines.	7 injections g14 15, 30, 45, 45, 60 75, 75	Légère céphalée après les deux premières injections.
312	E.I..., 30 ans.	Chancre de 1 mois.	8 injections g14 25, 30, 3 à 45, 60 2 à 75	Après la première injection, le lendemain soir un peu de fièvre, malaise, céphalée.
313	A.V..., 26 ans.	Chancre.	9 injections g14 30, 2 à 45, 3 à 60 3 à 75	Première et quatrième injections, le soir léger frisson avec céphalée.
314	D.-B. V..., 25 ans.	Chancre.	8 injections g14 30, 2 à 45, 2 à 60 3 à 75	Après la première injection, fati- gue et courbature de vingt-quatre heures le lendemain. Après la qua- atrième injection, léger malaise le soir.
315	M.R..., 29 ans.	Chancre.	4 injections g14 15, 30, 45, 60	Céphalée le soir après la première injection.
316	G.S..., 22 ans.	Chancre.	6 injections g14 25, 40, 45, 60, 75, 60	Céphalée le soir, après la première injection.
317	G.T..., 23 ans.	Chancre.	5 injections g14 30, 45, 60, 60, 75	Malaises et céphalées le lendemain de la première injection.
318	H.T..., 32 ans.	Chancre.	12 injections g14 1 à 30, 6 à 45, 5 à 60	Malaise de une heure après la pre- mière injection.
319	R.I..., 47 ans.	Chancre.	6 injections g14 30, 45, 2 à 60, 2 à 75	Après la première injection, ma- laise de deux heures.
320	L.G..., 30 ans.	Chancre.	7 injections g14 30, 3 à 45, 60, 2 à 75	Le lendemain de la première in- jection, frissons pendant trois heures et céphalée jusqu'au soir.
321	H.M..., 23 ans.	Chancre de 12 jours.	3 injections g14 30, 45, 60	Après la première injection, cé- phalée légère pendant une heure.
322	J.M..., 33 ans.	Chancre.	3 injections g14 35, 45, 60	Le lendemain, sensation de fati- gue dans les jambes.
323	M.C..., 24 ans.	Chancre.	3 injections g14 30, 45, 60	Après la première injection, ma- laise toute la nuit, lendemain, légère fatigue.

324	A.F..., 52 ans.	Chancre de 15 jours.	7 injections 914 30, 2 à 45, 2 à 60, 2 à 75	Après la première injection, malaise léger, un vomissement, une selle, diarrhée, urticaire, terminé dans la nuit.
325	E.F..., 23 ans.	Chancre de 15 jours.	9 injections 914 30, 3 à 45, 3 à 60 2 à 75	Après la première injection, léger malaise d'une heure.
326	C.L..., 32 ans.	Chancre.	8 injections 914 30, 2 à 45, 5 à 60	Après la première injection, au bout de douze heures, un vomissement et diarrhée pendant quarante-huit heures, malaise terminé le troisième jour.
327	R.D..., 21 ans.	Chancre de 25 jours.	7 injections 914 30, 2 à 45, 60, 3 à 75	Après la troisième injection, ayant mangé abondamment, malaises et nausées pendant trois à quatre heures.
328	A.L.C..., 37 a.	Chancre de 20 jours.	3 injections 914 30, 40, 45	Après la première injection, malaise moyen avec quelques nausées, terminé le lendemain.
329	E.C..., 36 ans.	Chancre de 3 semaines.	10 injections 914 5 à 45, 2 à 60, 3 à 75	Après la septième injection, ayant été très fatigué la veille, deux vomissements après la troisième inject.
330	A.C..., 24 ans.	Chancre de 6 semaines.	5 injections 914 30, 3 à 45, 60	Céphalée pendant quarante-huit heures après l'injection.
331	C.H..., 27 ans.	Chancre de 1 mois.	4 injections 914 30, 45, 45, 60	Quatre heures après la première injection, légère courbature et malaise général, terminé en douze h.
332	A.D..., 41 ans.	Chancre de 5 semaines.	5 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 60	Après toutes, presque immédiatement, éruption moyenne érythémato-urticarienne de la face, malaise avec céphalée après l'inj. à 60.
333	A.G..., 24 ans.	Chancre de 8 jours.	4 injections 914 45, 50, 60, 60	Trois heures après la dernière, malaise de deux heures avec nausées.
334	A.-G.T..., 28 ans.	Chancre de 3 semaines.	12 injections 914 de 25 à 60	Cinq heures après la première injection, malaise, frisson pendant deux heures, courbature le lendemain. Vingt jours après la dernière (45), ictère léger (régime défectueux, alcool, prend santal pour urétrite).
335	H.B..., 21 ans.	Chancre de 3 semaines.	3 injections 914 30, 45, 60	Après la première injection, courbature le lendemain (ne s'est pas reposé).
336	L.B..., 23 ans.	Chancre de 15 jours.	9 injections 914 30, 6 à 45, 2 à 60	Courbature après la deuxième injection (n'a pas suspendu son travail).

FEMMES

A. — *N'ayant jamais présenté de réactions*

47	Mlle L. L..., 22 ans.	Chancre vulvaire de trois semaines.	606, puis 4 injections 914 45, 45, 60, 75
337	Mlle G. D..., 18 ans.	Chancre péri-anal.	4 injections 914 30, 45, 60, 60
338	Mlle M. R..., 25 ans.	Chancre du col utérin.	4 injections 914 30, 40, 45, 45
339	Mlle R. T..., 25 ans.	Chancre du col.	8 injections 914 25, 30, 4 à 45, 55, 60
340	Mme R. X..., 23 ans.	Chancre, début de grossesse.	21 injections 914 15, 5 à 30, 10 à 45, 4 à 60, 1 à 75
341	Mlle M. L...	Chancre du col.	8 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 2 à 75
342	Mlle Y. L..., 20 ans.	Chancre génital, 15 jours.	3 injections 914 25, 30, 45

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

343	Mlle L. Q..., 17 ans.	Chancre vulvaire, 1 mois.	8 injections 914 3 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 1 à 75	Après les premières injections des deux séries, céphalée, vomissements, diarrhée.
344	Mme G. S..., 27 ans.	Chancre.	11 injections 914 30, 6 à 45, 2 à 60, 2 à 75	Après les quatre dernières injections, malaise le soir, frissons, nausées, vertiges, terminé le lendemain matin, laissant sensation de fatigue.

II. — SYPHILIS SECONDAIRE

HOMMES

A. — *N'ayant jamais eu de réactions*

51	L. P..., 21 ans.	Roséole.	606 + 4 injections 914 30, 45, 45, 60
56	R. D..., 25 ans.	Syphilis secondaire.	606 + 2 injections 914 45, 60
61	P. P..., 27 ans.	Syphilides, roséole.	606 + 6 injections 914 30, 2 à 45, 2 à 60, 75

63	D. Y...	Syphilis secondaire.	606 + 10 injections 914 3 à 30, 3 à 45, 4 à 60
69	M. P..., 22 ans.	Syphilides secondaires, céphalées.	606 + 3 injections 914 30, 15, 5
76	A. B..., 26 ans.	Syphilides, roséole.	606 + 4 injections 914 3 à 45, 1 à 60
86	A.-D. T..., 23 ans.	Syphilides secondaires.	606 + 10 injections 914 2 à 30, 7 à 45, 1 à 60
108	T. T...	Alopécie. Chancre de trois mois.	606 + 3 injections 914 45, 60, 75
122	P. G..., 28 ans.	Deux fois roséole, malgré Hg.	606 + 4 injections 914 30, 45, 45, 60
123	G. E..., 31 ans.	Syphilis secondaire.	606 + 3 injections 914 45, 60, 75
127	R. C..., 24 ans.	Roséole. Syphilides buccales.	606 + 7 injections 914 3 à 45, 3 à 60, 1 à 75
345	B. D...	Syphilis secondaire. Chancre de 1 mois.	1 injection 914 30
346	A. C...	Syphilis secondaire.	4 injections 914 45, 60, 60, 60 (les 3 prem., à 3 jours d'intervalle)
347	C. L...	Syph. secondaires du tronc.	4 injections 914 30, 45, 45, 60
348	E. D..., 26 ans.	Syphilides génitales, anales, cuir chevelu.	10 injections 914 3 à 30, 2 à 45, 1 à 60, 4 à 75
349	G. D..., 40 ans.	Syphilides, roséole.	4 injections 914 30, 45, 60, 60
350	H. T...	Syphilides anales et buccales.	4 injections 914 30, 30, 45, 60
351	L. D..., 18 ans.	Roséole.	4 injections 914 30, 45, 45, 60
352	F.-P. U..., 25 ans.	Roséole.	6 injections 614 30, 45, 60, 3 à 75
353	E. R..., 31 ans.	Syphilides, roséole.	22 injections 914 4 à 30, 9 à 45, 7 à 60, 2 à 75
354	P. S..., 30 ans.	Syphilides buccales.	4 injections 914 30, 45, 60, 75
355	D. L..., 40 ans.	Roséole.	10 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 4 à 75

356	G. R..., 42 ans.	Syphilides de la langue.	9 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 3 à 60, 2 à 75
357	H. S..., 39 ans.	Syphilides, roséole, accidents mningés.	8 injections 914 15, 3 à 30, 4 à 45
358	C. N...	Syphilis secondaire.	4 injections 914 25, 30, 45, 60
359	H. Le R..., 22 ans.	Syphilide génitale, chancre de 20 jours.	3 injections 914 25, 30, 45
360	J. R..., 24 ans.	Syphilides buccales.	4 injections 914 30, 45, 60, 75
361	E. R..., 26 ans.	Syphilis secondaire.	10 injections 914 30, 2 à 45, 5 à 60, 2 à 75
362	P..., 31 ans.	Syphilis secondaire.	4 injections 914 4 à 45
363	J. J..., 21 ans.	Syphilides buccales et anales.	4 injections 914 20, 45, 60, 60
364	B. E..., 41 ans.	Syphilis secondaire.	4 injections 914 30, 3 à 45
365	R. B..., 41 ans.	Syphilis secondaire, onyxis.	3 injections 914 45, 60, 75

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

62	H. E..., 33 ans.	Syph. génitale.	606 + 20 inject. 914 7 à 45, 5 à 60, 8 à 75	Malaise après la première injection, dyspnée après la douzième injection (sujet à l'asthme). Après la première injection, légère céphalée. T. 37°8. Après la deuxième injection, légère céphalée. T. 37°6. Une heure après la troisième injection, congestion de la face, céphalée violente, cinq heures après, un vomissement. T. 40°2, le lendemain, face congestionnée, éruption érythémateuse, oligurie. T. le soir 38°6. Les symptômes étaient très améliorés 4 jours après l'inject. et complètement disparus le sixième jour. La quatrième injection fut suivie dans la soirée de céphalée et congestion de la face.
366	C. L..., 52 ans.	Roséole.	4 injections 914 30, 45, 60, 15	
367	L. Y..., 23 ans.	Syph., iritis.	5 injections 914 30, 45, 60, 60, 75	Après la première injection, céphalée, sensation de brouillard à l'œil droit, mal de gorge.

368	M.T..., 24 ans.	Roséole.	9 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 3 à 75	Après la deuxième injection, céphalée et insomnie dans la nuit suivante.
369	S.N..., 58 ans.	Roséole.	8 injections 914 15, 20, 2 à 30, 4 à 45	Voir observation à « neuro-réci- dives. »
370	A.B..., 30 ans.	Syphilides, ro- séole.	3 injections 914 30, 45, 60	Après la deuxième injection, dans la nuit suivante, sensation de fièvre, frissons.
371	D.T..., 36 ans	Syphilis secon- daire.	9 injections 914 20, 30, 6 à 45, 1 à 60	Après la quatrième injection, diarrhée sanguinolente pendant qua- tre jours, fièvre, un peu de délire. Après la cinquième injection, fièvre pendant une heure. Huit jours après, vomissements bilieux, consti- pation pendant quatre jours.
372	M.B..., 25 ans (90 kilos)	Syphilis secon- daire.	6 injections 914 30, 45, 60, 75, 75, 90	Diarrhée le lendemain et le sur- lendemain de la quatrième injection.
373	C.P..., 34 ans.	Syphilides, lè- vre.	15 injections 914 3 à 30, 5 à 45, 5 à 60, 2 à 75	Céphalée le soir de la première injection.
374	P.N..., 30 ans.	Syph., amy- gdales.	6 injections 914 30, 45, 45, 60, 75, 75	Après la première injection, légère fièvre, malaise. Un vomissement six heures après l'injection.
375	M.S..., 27 ans.	Roséole. Syph. sec., cépha- lées.	3 injections 914 25, 30, 45	Après la première injection, ma- laise léger. T. le soir 38°.
376	G.S..., 33 ans.	Syphilis secon- daire.	2 injections 914 30, 30	Après la première injection, im- médiatement une syncope dont il s'est remis très vite.
377	C.S..., 36 ans.	Syphilides, ro- séole.	10 injections 914 30, 2 à 45, 2 à 60 5 à 75	Après la première injection, sen- sation de chaleur dans la soirée.
378	A. R...	Syphilis sec., albumine.	5 injections 914 15, 30, 3 à 45	Après la dernière injection, ma- laise léger et céphalée pendant la soirée et la nuit.
379	Y.M..., 19 ans.	Syphilis sec.	4 injections 914 2 à 30, 2 à 45	Après trois injections, malaise pendant la nuit, frissons, terminés en douze heures, sauf une fois : deux jours.
380	E.L..., 26 ans.	Syph., cuir chevelu.	9 injections 914 30, 2 à 45, 3 à 60, 3 à 75	Après la quatrième injection, nau- sées pendant une heure.
381	C.G..., 25 ans.	Syphilis sec.,	2 injections 914 30, 30	Après la première injection, ma- laises et vertiges toute la journée.

382	H.G..., 24 ans.	Syphilides, roséole.	3 injections g14 25, 30, 45	Après la première injection, courbature le lendemain.
383	E.D..., 40 ans.	Syphilis sec.	5 injections g14 30, 45, 60, 75, 75	Aucune réaction générale. A l'une : réaction locale (périphlébite) pendant quinze jours, par suite du passage de quelques gouttes du liquide en dehors de la veine.
384	L.A..., 27 ans.	Syphilides récidivantes malgré Hg.	9 injections g14 de 30 à 75 (3 à 75)	Après la sixième injection, un vomissement.
385	M.B..., 24 ans.	Syphilides buccales.	2 injections g14 30, 45	Après la deuxième injection, frissons le soir, céphalée, sueurs abondantes, vertiges, trois vomissements, malaises. A duré trois à quatre jours.
404	G.M..., 32 ans.	Syphilides buccales.	13 injections g14 2 à 30, 3 à 45, 4 à 60 4 à 75	Après la première injection, poussée d'urticaire. Après la sixième injection, dans la nuit, deux heures de malaises avec frissons.

FEMMES

A. — N'ayant jamais eu de réactions

136	Mlle C. S..., 18 ans	Syphilides vulvaires, péri-anales, buccales.	606 + 2 injections g14 15, 30
138	Mlle C. Y..., 22 ans.	Syphilides, roséole. Chancre du col.	606 + 1 injection g14 45
145	Mlle S. N..., 16 ans.	Syphilides vulvaires.	606 + 8 injections g14 30, 3 à 45, 2 à 60, 2 à 75
167	Mme Le N..., 35 ans.	Syphilides péri-anales. Chancre trois mois.	606 + 2 injections g14 30, 40
168	Mme M. T..., 41 ans.	Syphilides, céphalées.	606 + 4 injections g14 30, 45, 60, 60
171	Mme T. T..., 41 ans.	Syphilides anales, roséole.	606 + 4 injections g14 25, 30, 30, 45
172	Mlle S. U..., 15 ans.	Syphilides vulvaires.	606 + 4 injections g14 30, 45, 45, 60
175	Mlle M. C..., 24 ans.	Syphilides amygdales.	606 + 5 injections g14 30 + 4 à 45
177	Mlle E. P..., 26 ans.	Syphilis secondaire.	606 + 4 injections g14 30, 45, 45, 60

386	Mme A. X..., 41 ans.	Syphilides vulvaires et anales.	4 injections g14 30, 45, 60, 60
387	Mlle B. C..., 21 ans.	Syphilides vulvaires et péri-anales.	11 injections g14 15, 2 à 30, 6 à 45, 2 à 60
388	Mlle C. B...	Syphilides, roséole.	7 injections g14 30, 2 à 45, 2 à 60, 2 à 75
389	Mme E. D..., 29 ans.	Syphilides vulve et cuir chevelu.	7 injections g14 2 à 30, 2 à 45, 1 à 60, 2 à 75
390	Mme G. D...	Syphilis secondaire.	4 injections g14 30, 45, 45, 60
391	Mme L.-E. N...	Syphilides péri-anales et amygdaliennes.	5 injections g14 30, 45, 45, 60, 75
392	Mlle L. C..., 22 ans.	Syphilides, alopecie, néphrite chronique non spécifique.	12 injections g14 3 à 15, 2 à 30, 7 à 45
393	Mlle M. V..., 22 ans.	Syphilides vulvaires et amygdaliennes.	5 injections g14 30, 45, 3 à 60
394	Mlle M. D.-E..., 21 ans.	Syphilides vulvaires et amygdaliennes.	7 injections g14 2 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 1 à 75
395	Mme J. T..., 27 ans.	Irido-choroïdite.	4 injections g14 20, 30, 30, 45
396	Mme F. L..., 27 ans.	Syphilides, iritis.	5 injections g14 15, 30, 45, 60, 60
397	Mme L. E..., 37 ans.	Syphilides ulcéreuses amygdales.	5 injections g14 25, 30, 45, 60, 60
398	Mlle M. S..., 36 ans.	Syphilides génitales, alopecie.	3 injections g14 20, 30, 45
399	Mlle E. T..., 22 ans.	Syphilides amygdales.	5 injections g14 25, 30, 45, 60, 60
400	Mme M. C..., 19 ans.	Syphilides vulvaires.	4 injections g14 2 à 30, 2 à 45
401	Mme E. G..., 27 ans.	Syphilides, roséole.	2 injections g14 15, 30
402	Mlle L. G..., 33 ans.	Syphilides, roséole.	6 injections g14 15, 30, 45, 60, 60, 75
403	Mme A. B..., 22 ans.	Syphilis secondaire.	4 injections g14 30, 45, 45, 45

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

141	Mme L. N..., 23 ans.	Syphilid. vul- vaires et buc- cales.	606 + 4 inject. 914 30, 40, 50, 45	Après la première injection, le soir malaise, fièvre, diarrhée, vertiges. Lendemain normal. Après la troisième injection, fa- tigue, malaise, quelques nausées.
160	Mme G. L...,	Syphilis secon- daire.	606 + 6 inject. 914 15, 30, 45, 3 à 60	Après les deuxième et quatrième injections, frisson, fièvre, diarrhée. Lendemain normal. Céphalée et vomiss. après la deuxième injection.
181	Mme A. F...,	Syphilides ac- néiformes.	606 + 5 inject. 914 3 à 30, 2 à 45	Après la première injection, dans la nuit, céphalée, malaise, courba- ture le lendemain.
405	Mme C. R...,	Syphilis secon- daire.	4 injections 914 30, 45, 45, 45	Après la troisième injection, ma- laises, douleurs lombaires. T. 39°, nouveaux malaises le lendemain (sujette à des malaises analogues).
406	Mlle D. S..., 21 ans.	Syphilis secon- daire.	10 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 3 à 60 3 à 75	Après la première injection, dans la nuit, deux vomissements, diarrhée avec coliques. Le lendemain, fatigue et céphalée.
407	Mlle G. D..., 20 ans.	Syphilis secon- daire.	4 injections 914 30, 45, 60, 45 les trois premières à 4 jours d'intervalle	Après la première injection, rien. Après la deuxième injection, coli- ques et deux selles de diarrhée. Six heures après la troisième inj., congestion de la face, vomissement, une selle de diarrhée, malaise, cé- phalée, vertiges. T. 37°8, le lende- main T. 38°6. Le surlendemain, la congestion de la face persistait, ainsi que la céphalée. Apparition d'un exanthème rubéoliforme sur les mains et les avant-bras. <i>Sensation de fatigue et d'impotence fonctionnelle des membres inférieurs.</i> La quatrième injection fut égale- ment suivie d'une éruption érythé- mateuse discrète sur les mains et les pieds, et d'une sensation de fatigue des membres inférieurs moindre qu'à la troisième injection.
408	Mme Le N..., 22 ans.	Syph. vulvai- res et amyg- daliennes.	8 inject. 914 30, 4 à 45, 2 à 60, 1 à 75	Après la première injection, fris- sons, un vomissement. Après la première injection de la deuxième série, céphalée, courbature, lende- main normal. Quatre jours après diarrhée assez forte.

409	Mme H. T...	Syphilides vulvaires et anales.	4 injections 914 30, 40, 55, 60	Quelques nausées après la deuxième injection.
410	Mme V. L...	Syphilis secondaire.	5 injections 914 2 à 30, 3 à 45	Après la première injection, pendant trois à quatre heures, fièvre, léger malaise, un vomissement,
411	Mme M. R..., 26 ans.	Syphilides, iritis.	4 injections 914 30, 45, 50, 45	Après la première injection, légère céphalée, un peu de diarrhée.
412	Mme P. T..., 20 ans.	Syphilides, roséole. Enceinte de 5 mois.	14 injections 914 45, 3 à 30 7 à 45, 3 à 60	Après la première injection, quelques vomissements. Après la septième injection (première injection de la deuxième série), frissons, vertiges dans la nuit suivante. Le lendemain, légère diarrhée.
413	Mme R. R..., 51 ans.	Syphilides, roséole.	4 injections 914 15, 25, 30, 30	Après toutes les injections, céphalée pendant la journée de l'injection
414	Mlle P. T..., 29 ans.	Syphilides, roséole.	5 injections 914 25, 30, 45, 60, 75	Après la première injection, céphalée. T le soir 39 degrés, lendemain 37 degrés. Eruption érythémateuse des membres et du corps qui a disparu trois jours après l'injection.
415	Mme P. S..., 34 ans.	Syphilis secondaire.	6 injections 914 25, 30, 3 à 45, 60	Trois ou quatre heures après la première injection, malaise, un vomissement, céphalée de quatre heures. Après la deuxième injection, céphalée, frissons.
416	Mme J. Q..., 31 ans.	Syphilides, roséole.	7 injections 914 25, 40, 2 à 45, 3 à 60	Après la première injection, céphalée, frissons, courbature pendant deux heures. Après la deuxième injection, malaise le soir. Après la troisième injection, quelques vertiges.
417	Mme V. R...	Syphilis secondaire.	4 injections 914 30, 45, 45, 60	Après la première injection, dans la soirée, frissons, un vomissement, malaise qui s'est prolongé pendant la nuit, lendemain normal.
418	Mlle R. M..., 23 ans.	Syphilis secondaire.	14 injections 914 30, 10 à 45, 3 à 60	Après toutes les injections, sauf les deux dernières, le soir malaise, un vomissement pendant deux à trois heures.
419	Mme H. M..., 34 ans.	Syphilides amygdal.	3 injections 914 30, 45, 45	Après la deuxième injection (faite au moment des règles), courbature générale pendant trois ou quatre jours.

420	Mlle R. D... 22 ans	Syphilides buccales, roséole.	11 injections g14 15, 30, 3 à 45, 3 à 60 3 à 75	Après la première injection, le soir, T. 39 degrés, un vomissement, malaise assez intense. Lendemain normal. Après toutes les autres injections, état nauséux pendant trois à quatre heures après l'injection.
421	Mlle Y. C... 19 ans.	Syphilides, roséole.	11 injections g14 30, 3 à 45, 4 à 60 3 à 75	Après la première injection, malaise moyen, sensation de chaleur pendant la nuit. Lendemain, urticaire terminée en vingt quatre heures.
422	Mme A... 39 ans.	Irido-cyclite.	4 injections g14 30, 3 à 45	Après la deuxième injection, léger malaise de deux à trois heures.

III. — SYPHILIS TERTIAIRE

HOMMES

A. — N'ayant jamais eu de réactions

184	B. R..., 63 ans.	Syphilides secondo-tertiaires tronc et membres.	606 + 2 injections g14 45, 45
189	L. R..., 29 ans.	Syphilide tertiaire du menton.	606 + 1 injection g14 45
191	G. D..., 33 ans.	Syphilide tertiaire nasale, exostose tertiaire de la troisième côte gauche.	606 + 2 injections g14 45, 60
423	Le F., 24 ans.	Syphilides tertiaires de l'avant-bras.	5 injections g14 30, 45, 60, 75, 75
424	N. D..., 35 ans.	Syphilides tertiaires de l'épaule.	3 injections g14 30, 45, 60
425	C. P..., 24 ans.	Syphilide tertiaire ulcéreuse génitale.	8 injections g14 2 à 30, 2 à 45, 3 à 60, 1 à 75
426	L. G..., 30 ans.	Syphilide tertiaire de la narine.	3 injections g14 25, 30, 45
427	R. ..., 46 ans.	Syphilide tertiaire du pharynx.	4 injections g14 30, 45, 60, 75
428	O. L..., 37 ans.	Syphilides tertiaires de la lèvre supérieure.	4 injections g14 30, 3 à 45
429	L. B..., 23 ans.	Syphilide tertiaire du voile.	4 injections g14 30, 45, 60, 60
430	L. B..., 32 ans.	Syphilide tertiaire ulcérée de la jambe.	4 injections g14 30, 45, 60, 75

431	E. P..., 41 ans.	Syphilide tertiaire de la lèvre.	4 injections 914 30, 45, 60, 60
432	P. P..., 30 ans.	Syphilides tertiaires du visage	4 injections 914 30, 45, 60, 60

B. — Ayant présenté quelques réactions

433	C. E..., 41 ans.	Syphilide tertiaire du voile.	6 injections 914 3 à 30, 3 à 45	Après la première injection, céphalée toute la semaine. Après la première sensation de fatigue. T. le soir 38°4. Des douleurs névralgiques qui existaient avant l'injection sont aggravées.
434	P. D..., 25 ans.	Syphilides tertiaires buccales.	3 injections 914 30, 45, 45	Après la troisième injection, une demi-heure après l'injection; vertiges, syncope de quinze minutes environ. Ensuite fièvre, céphalée, nausées, frissons Repos au lit pendant quatre jours, terminé en six jours.
435	L. S...	Syphilis tertiaire (19 ^e année).	2 injections 914 30, 30	Après la première injection, malaise léger, céphalée.
436	L. L..., 48 ans.	Syphilide tertiaire de la langue.	4 injections 914 30, 3 à 45	Après la première injection, deux heures de malaise le soir. T 38°4. Lendemain : trois selles diarrhée, courbature terminée le soir.
437	D. L..., 37 ans.	Syph. tertiaire du testicule.	4 injections 914 30, 45, 45, 60	Après la première injection, léger malaise de trois à quatre heures.

FEMMES

A. — N'ayant jamais eu de réaction

214	Mme R. N..., 40 ans.	Syphilide tertiaire du pharynx.	606 + 4 injections 914 30, 45, 45, 60
438	Mme R. G..., 49 ans.	Syphilide tertiaire de la narine.	4 injections 914 30, 45, 45, 45
439	Mme P. X..., 41 ans.	Syphilide tertiaire ulcéreuse de la cuisse.	4 injections 914 30, 45, 60, 60
440	Mlle P. R..., 23 ans.	Syphilides tertiaires de l'épaule.	2 injections 914 30, 45

441	Mlle M. D..., 11 ans.	Lésions nasales. Hérédo-syph.	2 injections g14 9, 15
442	Mme L. T..., 71 ans.	Lupus (?).	5 injections g14 15, 3 à 30, 45

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

228	Mlle L. D..., 30 ans.	Syphilides tertiaires céphalées.	606 + 3 injections g14 30, 45, 45	Après les deuxième et troisième injections, réaction de deux heures environ, malaises, frissons, un vomissement, trois à quatre selles.
443	Mme B. L...,	Syphilide tertiaire nasale.	11 injections g14 2 à 30, 4 à 45, 5 à 60	Après les première, deuxième, cinquième et sixième injections, nausées, frissons, malaise, céphalée.
444	Mme G. D..., 36 ans.	Syphilis du tibia.	3 injections g14 3 à 30	Après la première injection, céphalée, malaises qui ont duré l'après-midi.
445	Mme S. A..., 48 ans.	Syphilides tertiaires ulcéreuses de la cuisse.	5 injections g14 25, 30, 3 à 45	Après la première injection, vives douleurs pendant toute la nuit dans les ulcérations de la cuisse; disparues le lendemain.
446	Mme M. Q..., 33 ans.	Syph. tertiaire de la voûte palatine.	3 injections g14 30, 45, 45	Après toutes, malaise, un vomissement. Fatigue de vingt-quatre à quarante-huit heures.
447	Mme E. D..., 37 ans.	Syphilis tertiaire.	5 injections g14 30, 25, 30, 45, 45	Après la première injection, malaise, courbature pendant trois jours.

IV. — SYPHILIS QUATERNAIRE

HOMMES

A. — *N'ayant jamais eu de réactions*

237	G. A..., 29 ans.	Paralysie oculaire.	606 + 3 injections g14 45, 60, 60
448	D. L..., 52 ans.	Tabes.	9 injections g14 20, 2 à 30, 2 à 45, 3 à 60, 1 à 75
449	A. V..., 38 ans.	Syphilis quaternaire.	9 injections g14 15, 30, 2 à 45, 4 à 60, 1 à 70
450	H. M..., 43 ans.	Ophtalmoplégie interne. Syphilis ancienne.	4 injections g14 30, 45, 60, 75
451	G. A..., 33 ans.	Troubles cérébraux. Hémi-parésie gauche. Syphil., 11 ^e année.	4 injections, g14 30, 3 à 45

B. — *Ayant présenté quelques réactions*

234	L. B..., 48 ans.	Tabes de 10 ans Syphilis, 22 ^e année.	606 + 8 inject. 914 2 à 30, 3 à 45, 3 à 60	Après les deuxième et quatrième injections, nausées et diarrhée. Après toutes, recrudescence des douleurs.
452	B. T..., 42 ans.	Tabes. Syphil. 18 ^e année.	8 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 4 à 60	Céphalée après la deuxième injection. Deux jours après la troisième, accès de suffocation, douleurs pré-sternales avec irradiations vers les bras, durée 1/2 journée. Après la cinquième injection, douleur dans l'articulation épaule gauche, difficulté de la mouvoir, durée 48 heures.
453	R. S..., 37 ans.	Tabes.	12 injections 914 25, 30, 4 à 45, 4 à 60 2 à 75	Après les deuxième et troisième injections, malaise, douleurs abdominales et crurales. Après les sixième, septième, huitième, accès de suffocation (crises laryngées).
454	M. D..., 42 ans.	Tabes incip. Syphilis 22 ^e année.	3 injections 914 25, 30, 45	Immédiatement après la troisième injection, pâleur, malaise, poulx petit, rapide et filant. Durée sept à huit minutes. Le lendemain, céphalée violente. Douleurs dans les membres, dans la nuque. Diarrhée pendant deux jours.
455	J. P..., 59 ans.	Tabes.	2 injections 914 15, 15	Après les deux injections, le lendemain, malaise et fatigue générale.
456	A.-M. G...	Tabes.	8 injections 914 15, 25, 2 à 30, 3 à 45, 60	Après la première injection, malaise léger pendant trois jours.

FEMME

457	Mme C. M..., 33 ans.	Paralysie droit externe.	1 injection 914 30	Un vomissement six heures après. Deux selles dans la nuit.
-----	-------------------------	-----------------------------	-----------------------	--

V. — SYPHILIS LATENTE

HOMMES

A. — *N'ayant jamais eu de réactions*

458	F. E...	Démence précoce.	6 injections 914 15, 30, 45, 45, 60, 75
459	V. T...	Syphilis, 4 ^e année.	7 injections 914 2 à 30, 2 à 45, 2 à 60, 1 à 75

460	B.-T. F...	Syphilis, 6 ^e année.	5 injections g ¹⁴ 30, 45, 60, 75, 90
461	F. P..., 33 ans.	Syphilis, 3 ^e année.	3 injections g ¹⁴ 30, 45, 60
462	P. A..., 27 ans.	Syphilis, 3 ^e année.	6 injections g ¹⁴ 2 à 15, 2 à 30, 2 à 45
463	E. A..., 24 ans.	Syphilis, 3 ^e année.	4 injections g ¹⁴ 30, 45, 60, 60

B. — Ayant présenté quelques réactions

464	P..., 26 ans.	Syphilis, 4 ^e année.	5 injections g ¹⁴ 3 à 45, 2 à 60	Après la première injection, malaise léger de deux heures. Après la deuxième injection, nausées pendant la journée.
465	H. P..., 35 ans.	Syphilis, 9 ^e année.	2 injections g ¹⁴ 30, 45	Après la première injection, malaise de deux heures. T 38°.
466	H. H..., 39 ans.	Syphilis, 14 ^e année, céphalées.	2 injections g ¹⁴ 30, 45	Après la deuxième injection, malaise assez grand avec frissons, vomissements le soir, pendant deux jours.
467	A. B..., 27 ans.	Syphilis, 2 ^e année.	4 injections g ¹⁴ 30, 45, 60, 60	Courbature le lendemain de la première injection.

FEMMES

A. — N'ayant jamais eu de réactions

468	Mme O. R..., 32 ans.	Enceinte de cinq mois. Un accouchement à terme d'un enfant macéré. W légèrement +.	3 injections g ¹⁴ 15, 30, 30
469	Mme J. P..., 45 ans.	Syphilis ancienne. Accidents pulmonaires bizarres.	2 injections g ¹⁴ 15, 15

B. — Ayant présenté quelques réactions

470	Mme M. P..., 39 ans.	Syphil., 10 ^e année, céphalées.	4 injections g ¹⁴ 30, 30, 45, 45	Après la troisième injection, un vomissement dans la nuit.
471	Mme L. D..., 23 ans.	Enceinte de 4 mois, 4 fausses couches. W. lég. +.	5 injections g ¹⁴ 30, 45, 30, 45, 45	Après la deuxième injection, le soir, malaise, céphalée, douleurs généralisées, un vomissement le lendemain. Terminé au bout de deux jours.

QUELQUES CONSIDÉRATIONS RELATIVES AUX FAITS PRÉCÉDENTS

Les observations précédentes démontrent la bénignité des injections intra-veineuses de salvarsan et de néosalvarsan. Tous les accidents observés appartiennent à la catégorie des réactions très faibles, faibles ou moyennes. Aucun d'eux n'a été véritablement grave.

Nous devons faire remarquer dès maintenant que nous avons compté comme réactions des cas où les symptômes furent des plus légers : par exemple, malaise et nausées pendant une ou deux heures après l'injection ; parfois même, légère sensation de malaise éprouvée par le malade pendant quelques heures. Les malades que nous avons classés comme n'ayant jamais eu de réaction sont ceux qui n'ont absolument rien ressenti après leur traitement

De ce fait, notre statistique nous conduira à un pourcentage de réactions plutôt trop fort, un certain nombre des malades qui n'ont eü que les très légères réactions dont nous venons de parler, pouvant être pratiquement considérés, et se considérant d'ailleurs eux-mêmes comme n'ayant pas eu de réaction.

Proportion des malades n'ayant jamais réagi au médicament

La proportion des malades n'ayant jamais réagi à aucune injection est assez élevée, surtout avec le néosalvarsan. Nous voyons, en effet, que pour ce dernier produit, sur 254 malades, hommes et femmes, traités, 146 n'ont jamais eu de réactions, soit 57,4 0/0, tandis qu'avec le salvarsan, sur 264 sujets traités, nous en trouvons 81, soit 30,68 0/0.

A ce point de vue les deux sexes donnent des pourcentages sensiblement égaux. Pour les hommes, 57,7 0/0 avec le néosalvarsan et 31,18 0/0 pour le salvarsan.

Pour les femmes, 56,7 0/0 avec le néosalvarsan et 30,66 0/0 pour le salvarsan.

Proportion des injections suivies de réactions

a) *Relativement à chacun des deux médicaments.* — Le nombre total des injections de salvarsan est de 1304, sur ce nombre, 333 ont été suivies de réactions, soit 25,9 0/0.

Le nombre total des injections de néosalvarsan est de 1439, sur ce nombre, 175 ont été suivies de réactions, soit 12,15 0/0.

Le salvarsan a donc entraîné environ deux fois plus de réactions que le néosalvarsan.

b) *Relativement au sexe.* — Les injections de salvarsan faites à des hommes sont au nombre de 1003 et ont été suivies de 239 réactions, soit 23,8 0/0.

Les injections de salvarsan faites à des femmes sont au nombre de 301 et ont été suivies de 99 réactions, soit 33 0/0.

Les injections de néosalvan faites à des hommes sont au nombre de 1033 et ont occasionné 102 réactions, soit 9,87 0/0.

Les injections de néosalvarsan faites à des femmes sont au nombre de 406 et ont occasionné 73 réactions, soit 18 0/0.

On voit donc que, d'une manière générale, les femmes réagissent davantage que les hommes.

c) *Relativement à la période de la syphilis.* — Le nombre des injections de 606 faites à des sujets, hommes et femmes atteints de syphilis primaire, a été de 294. Elles ont occasionné 53 réactions, soit 18,2 0/0.

Pour les syphilitiques à la période secondaire, ce nombre a été de 701. Elles furent suivies de 164 réactions, soit 23,4 0/0.

Pour les syphilitiques à la période tertiaire, ce nombre a été de 190. Elles furent suivies de 64 réactions, soit 33,68 0/0.

Pour les syphilitiques à la période quaternaire, ce nom-

bre a été de 53. Elles furent suivies de 23 réactions, soit 43,4 0/0.

Pour les sujets atteints de syphilis latente, ce nombre a été de 69. Elles furent suivies de 34 réactions, soit 49,27 0/0.

Si nous faisons pour le néosalvarsan la même statistique nous trouvons que le nombre des injections de 914 faites à des sujets, hommes et femmes atteints de syphilis primaire a été de 587, dont 58 suivies de réactions, soit 9,88 0/0.

Pour les malades atteints de syphilis secondaire, 606 injections, dont 79 suivies de réactions, soit 13,03 0/0.

Pour les malades atteints de syphilis tertiaire, 118 injections, dont 18 suivies de réactions, soit 15,2 0/0.

Pour les malades atteints de syphilis quaternaire, 71 injections, dont 14 suivies de réactions, soit 20 0/0.

Pour les malades à syphilis latente, 57 injections, dont 6 suivies de réactions, soit 10,5 0/0.

Si nous mettons à part ces derniers malades, pour lesquels l'interprétation des faits nous semble difficile, on voit donc que c'est dans la syphilis primaire que l'on observe la plus faible proportion de réactions. Cette proportion augmente de plus en plus dans la syphilis secondaire, puis dans la syphilis tertiaire, pour atteindre son maximum chez les syphilitiques à la période quaternaire, c'est-à-dire chez ceux qui sont frappés de lésions graves des centres nerveux.

Fréquence des réactions à la première injection

A la lecture des tableaux précédents on constate :

1° Que dans la très grande majorité des cas, la première injection est suivie d'une réaction ;

2° Qu'après les injections ultérieures, il ne se produit plus, en règle générale, que des réactions nulles ou très atténuées par rapport à la première.

Une réaction plus forte à la deuxième ou à la troisième

injection qu'à la première est ordinairement l'indice, soit d'une intolérance du malade, soit d'une faute dans la conduite de la médication.

Fréquence de certains symptômes

Certains symptômes sont relevés avec une très grande fréquence parmi les accidents présentés par les malades lors de leurs réactions. En dehors des sensations de malaise, de courbature qui les accompagnent presque constamment, on trouve sur un total de 513 injections suivies de réactions : la céphalée notée cent dix fois, les vomissements cent quarante-cinq fois, la diarrhée cent trente-cinq fois, la fièvre soixante cinq fois.

Par contre, certains accidents n'ont été observés que fort rarement. Les accidents cutanés ne se sont produits que dans 16 cas ; l'ictère, dans 3 cas seulement, dont 2 où il fut léger et fugace, et 1 où il fut intense (obs. n° 303, malade ayant présenté antérieurement des accidents de saturnisme). Au cours des injections de salvarsan, il s'est produit six fois un début de crise nitroïde (congestion de la face, oppression, etc.). Dans chacun de ces cas, l'injection fut aussitôt arrêtée, et les accidents se dissipèrent rapidement.

Nous n'avons observé aucun accident vraiment grave.

De tout ce qui précède, il résulte que le traitement a été dans la très grande majorité des cas que nous venons de résumer, parfaitement toléré par les malades. Ceci nous porte à penser que la conduite tenue dans ce traitement a été pour une grande part dans le résultat, le nombre de nos observations étant trop important pour qu'il s'agisse seulement d'une série heureuse.

Ceci nous amène à exposer la technique et les règles suivies pour les injections dont nous venons d'étudier les suites. Nous précisons bien toutefois que cette technique n'a rien d'absolu et pourra fort bien être modifiée ultérieurement. Nous ne la décrivons seulement qu'en considération des bons résultats qu'elle a fournis jusqu'ici.

CHAPITRE II

RÈGLES ET TECHNIQUE SUIVIES POUR CES INJECTIONS

RÈGLES COMMUNES A TOUS LES CAS

a) *Contre-indications*. — Le plus grand soin est apporté à la recherche des contre-indications. Le traitement n'est appliqué qu'après examen complet du malade au point de vue du rein, du cœur, du foie et du système nerveux. Il n'est appliqué en aucun cas aux malades présentant dans leurs urines une quantité appréciable d'albumine. Dans un certain nombre de cas semblables où un traitement énergique s'imposait, et où il n'existait pas d'autres contre-indications, le malade fut mis au régime lacto-végétarien, déchloruré, et quand l'examen de ses urines ne décéla plus d'albumine, il reçut du salvarsan ou du néo-salvarsan sans aucun accident. Le traitement n'est jamais appliqué non plus aux cardiaques, aux artério-scléreux, aux malades atteints d'affection chronique du foie, aux tuberculeux à hémoptysies, aux malades présentant des symptômes nerveux intenses, aux paralytiques généraux. L'âge avancé est également une contre-indication, de même que toutes les intoxications chroniques, telles que l'alcoolisme et le saturnisme (1).

b) *Indications*. — En dehors des cas que nous venons d'énumérer, le traitement nous semble indiqué : 1° Chez tout syphilitique aux périodes primaire, secondaire, ou tertiaire présentant des accidents ; 2° Chez les tabétiques

1. Nous avons vu, en effet, une réaction assez grave survenir chez un malade ayant présenté antérieurement des accidents d'intoxication saturnine.

non parvenus à la période d'ataxie, sauf, chez ces derniers, pour essayer de calmer les phénomènes douloureux ; 3° Chez tous les syphilitiques, même ne présentant pas d'accidents actuels, si la réaction de Wassermann est restée fortement positive. Nous considérons, en effet, cette réaction de Wassermann positive, comme un véritable symptôme.

Un principe constamment suivi est de ne jamais faire de traitement inutile. Il arrive, en effet, assez fréquemment que des malades atteints depuis plusieurs années de syphilis, et soignés antérieurement soit par le mercure, soit par le salvarsan, reviennent, hantés par la phobie de leur syphilis, demander instamment à recevoir de nouvelles injections. Il n'est jamais accédé à cette demande si le malade ne présente pas d'accidents et si son Wassermann est faiblement positif, ou à plus forte raison négatif.

c) *Doses de début.* — Au début, la dose injectée est toujours faible, surtout s'il s'agit d'un malade présentant des symptômes nerveux, s'il a présenté antérieurement dans ses urines une petite quantité d'albumine, ou s'il en présente actuellement une trace très légère, enfin, s'il présente une contre-indication quelconque à un degré assez léger pour permettre néanmoins d'essayer le traitement. Dans ce cas, la dose de début varie entre 0 gr. 05 et 0 gr. 10 de 606 ou 0 gr. 075 et 0 gr. 15 de néo-salvarsan.

Dans tous les cas où il s'agit d'individus normaux et du poids moyen de 70 kilogrammes environ, cette dose devient 0 gr. 20 de 606 ou 0 gr. 30 de 914. Elle est légèrement réduite chez les sujets de poids inférieur, de même que chez les femmes.

d) *Progression des doses.* — Si la dose initiale n'a pas produit de réactions ou seulement une réaction légère, on l'augmente à l'injection suivante, mais toujours lentement. En effet, des réactions violentes pouvant se produire à la suite de la deuxième injection, nous la faisons maintenant d'une manière générale à une dose très peu supérieure à celle de la première, surtout si celle-ci a occasionné une

réaction un peu marquée. D'ailleurs, en règle générale, le principe suivi est de ne passer d'une dose à une dose plus forte que lorsque la dernière injection n'a pas produit de réaction ou seulement une réaction très légère.

c) *Doses maxima.* — On arrive ainsi, en augmentant progressivement, à atteindre, vers la cinquième ou sixième injection, les doses maxima qui ne dépassent jamais, d'une façon générale, 0 gr. 01 de néosalvarsan par kilogramme du poids du malade, ce qui correspond pour un sujet du poids moyen de 75 kilogrammes à une dose de 0 gr. 75 de néosalvarsan ou 0 gr. 50 de 606.

Toutefois, chez des sujets particulièrement développés, atteignant le poids de 90, 100 kilogrammes, nous avons administré exceptionnellement les doses de 0 gr. 90 de néosalvarsan ou 0 gr. 60 de salvarsan.

En somme, la méthode suivie est celle des doses moyennes, celle d'Emery.

f) *Intervalle entre les injections.* — Cet intervalle est toujours de six jours entiers au moins entre chaque injection. Les injections plus rapprochées, à trois jours, quatre jours d'intervalle, ayant, en quelques cas, amené des réactions assez sérieuses (V. obs. n° 407).

g) *Nombre d'injections par série.* — Au début, le nombre d'injections d'une série était fixé à quatre. Mais depuis longtemps, ce nombre n'est plus limité ; on poursuit le traitement par des injections de sept jours en sept jours jusqu'à ce que les accidents aient cédé et que la réaction de Wassermann soit devenue négative ou ait beaucoup baissé. On arrive ainsi à faire 7, 8 injections, dont les dernières atteignent les doses de 0 gr. 40 à 0 gr. 50 de 606 ; 0 gr. 60 à 0 gr. 75 de 914, ce que nous avons toujours vu bien toléré.

h) *Intervalle entre les séries.* — En général, la période de repos accordée au malade entre deux séries d'injections est de un mois à six semaines. A la fin de cette période, on examine sa réaction de Wassermann et, si elle est encore positive, ce fait est considéré comme une indication à faire

une nouvelle série d'injections pour laquelle on suit les mêmes règles que pour la série précédente.

TECHNIQUE DES INJECTIONS DE SALVARSAN

a) *Sérum physiologique.* — L'eau servant à préparer le sérum est distillée dans un appareil en verre dur. Puis elle est additionnée de chlorure de sodium chimiquement pur de telle façon que le sérum obtenu soit à 4 0/00. Ce sérum est mis lui-même dans des ampoules de verre lavées soigneusement, préalablement, à l'eau distillée. On porte à l'ébullition, puis on scelle l'ampoule à la lampe. Ces ampoules sont ensuite passées à l'autoclave à 120 degrés pendant une demi heure. Ainsi préparées, elles sont conservées pour l'usage pendant un temps assez long (deux mois pour certaines).

b) *Stérilisation de tous les instruments devant servir à l'injection.* — Ces instruments comprennent : une ampoule en verre, à robinet, munie d'un bouchon à l'émeri ; une petite éprouvette graduée ; un entonnoir de verre muni d'un filtre ; un tube de caoutchouc destiné à relier l'ampoule contenant la solution définitive à l'aiguille, enfin, un certain nombre d'aiguilles en platine.

Tous ces instruments sont stérilisés à l'autoclave à 120 degrés pendant une demi-heure.

c) *Préparation de la solution.* — On met sur un support une des ampoules de sérum préparées comme nous l'avons dit plus haut. Dans l'éprouvette à robinet, on dissout la dose voulue de salvarsan dans une petite quantité de ce sérum légèrement chauffé. Puis on alcalinise la solution acide ainsi obtenue. On mesure pour cela, dans l'éprouvette graduée, la quantité calculée d'une solution de soude titrée à 16 0/00, c'est-à-dire, le quart, en centimètres cubes de la dose, en centigrammes, du salvarsan à injecter. Cette solution de soude est ajoutée par petites quantités. La solution acide de salvarsan se trouble de plus en plus jusqu'à ce qu'on ait ajouté à peu près la moitié de la lessive de soude ; à partir de ce moment, elle commence à s'éclaircir.

Cette limpidité est parfaite avant que toute la soude ait été ajoutée, il en reste toujours une petite quantité qu'on ajoute cependant à la solution.

On a ainsi obtenu, dans l'ampoule à robinet, une solution bi-alcaline limpide, mais d'une concentration très grande. On la fait alors repasser, en la filtrant, dans l'ampoule primitive qui contient encore la plus grande partie de son sérum. On conserve de ce sérum une quantité telle que la concentration en salvarsan de la solution définitive ainsi obtenue ne dépasse pas 1 centigramme pour 4 centimètres cubes.

d) *Injection proprement dite.* — Le tube de caoutchouc est alors adapté à cette ampoule. Il présente à l'autre extrémité un petit ajutage auquel on fixe l'aiguille et la solution est alors injectée lentement dans l'une des veines du pli du coude. On prend soin, pour maintenir la solution à une température convenable, de faire passer le tube de caoutchouc dans un récipient rempli d'eau à la température de 37 à 38 degrés environ.

Les mains de l'opérateur ainsi que la région où doit se faire l'injection sont aseptisées comme pour toute autre opération de petite chirurgie.

La technique suivie pour ces injections est donc très voisine de celle préconisée par Émery (1).

TECHNIQUE DES INJECTIONS DE NÉO-SALVARSAN

a) *Eau distillée.* — L'eau distillée, comme il a été dit plus haut, est mise, sans addition de sel marin, dans des ampoules identiques à celles dont nous venons de parler, et portée à l'ébullition. Les ampoules sont alors scellées à la lampe et passées à l'autoclave à 120 degrés pendant une demi-heure.

b) *Stérilisation des instruments.* — L'instrumentation est

1. Note sur les injections de la préparation 606. (*Bull. Soc. franç. Derm. et Syph.*, 3 nov. 1910).

un peu plus simple que celle qui sert pour le 606. Elle comprend seulement une éprouvette en verre, un petit entonnoir avec filtre et un tube en caoutchouc identique à celui qui sert pour les injections de 606. Tous ces instruments sont également stérilisés par passage d'une demi-heure à l'autoclave à 120 degrés.

c) *Préparation de la solution.* — Elle est extrêmement simple : on dissout dans l'éprouvette de verre la dose de néo-salvarsan dans une petite quantité d'eau distillée à la température de la salle, puis on fait repasser cette solution en la filtrant dans l'ampoule primitive, laquelle contient encore une certaine quantité de son eau distillée.

La quantité d'eau distillée conservée pour parfaire la solution définitive a varié. Au début de l'emploi du néo-salvarsan, elle était en moyenne de 1 centimètre cube par centigramme de ce corps. Elle a diminué progressivement pour arriver aux quelques centimètres cubes qu'on emploie dans la méthode de Ravaut.

d) *Injection.* — L'injection de la solution de néo-salvarsan est faite de la même façon que l'injection de salvarsan.

MÉTHODE DE RAVAUT

Aucune des injections faites depuis le début de l'année 1914 n'a été faite avec le salvarsan. Elles sont toutes faites actuellement avec le néo-salvarsan employé selon le procédé de Ravaut.

Il n'est nullement besoin de décrire longuement ce procédé que tout le monde connaît aujourd'hui. Dans une éprouvette, le néo-salvarsan est dissout dans une très petite quantité d'eau distillée et stérilisée (5 centimètres cubes environ). Cette solution est aspirée dans une seringue de verre par l'intermédiaire d'un tube spécial contenant un petit tampon de gaze hydrophile servant de filtre. Quelques autres centimètres cubes d'eau distillée versés dans l'éprouvette entraînent la petite quantité de

néo-salvarsan qui pouvait y rester et sont aspirés également par la seringue en passant par le filtre. Le volume total de la solution dans la seringue est ainsi de 10 centimètres cubes environ. L'injection est alors poussée dans la veine au moyen de la seringue préalablement bien purgée d'air.

Ce procédé présente de grands avantages, il simplifie l'instrumentation, et en diminuant la quantité d'eau distillée, il réduit au minimum le rôle des impuretés qu'elle peut contenir malgré tous les soins apportés à sa préparation.

CONCLUSIONS

Les faits que nous avons observés nous permettent les conclusions suivantes :

1° D'une manière générale, les suites des injections intra-veineuses d'arséno-benzol sont d'une très grande bénignité.

Elles n'occasionnent pas d'accidents locaux si elles sont correctement faites.

Les réactions générales qu'elles déterminent sont nulles en beaucoup de cas, légères ou moyennes pour un certain nombre d'injections seulement : 25,9 0/0 avec le salvarsan ; 12,15 0/0 avec le néo-salvarsan, d'après nos observations.

2° Nous pensons que ces résultats ne peuvent être obtenus que par l'emploi d'une méthode à suivre très exactement et dont les conditions essentielles sont :

- a) Ne pas faire d'injections inutiles ;
- b) Respecter les contre-indications ;
- c) Employer la méthode des doses moyennes répétées ;
- d) Commencer à petite dose ;
- e) Faire les deux premières injections à faible dose ;
- f) Augmenter progressivement jusqu'à dose maxima s'il n'y a pas de contre-indication ;
- g) Régler la dose maxima, d'une manière générale sur le poids du malade (0 gr. 01 de 914 par kgr.) ;
- h) Espacer les injections de sept jours, et les faire par séries de 4 à 8 injections, selon les circonstances.

3° Les faits que nous avons observés montrent que le néo-salvarsan est beaucoup mieux toléré que le salvarsan,

et détermine environ moitié moins de réaction. De plus, la technique des injections de néo-salvarsan est beaucoup plus simple que celle des injections de salvarsan, et expose à beaucoup moins de fautes. Mise à part la question de l'activité thérapeutique de ce corps, dont nous ne voulons pas parler ici, il est donc, au point de vue des réactions, préférable au salvarsan.

Le Président de la thèse,

ROGER

Vu : le Doyen,
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

F. LIARD

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ARZT et KERL. — Zur kritik der Ausichten über Entstehung. der salvarsan fieber (Wien. Klin. Woch., 1911, n° 48).
- ALMKVIST. — Ueber die Ursachen der Reaktionserscheinungen nach salvarsan injektion (Deut. Med. Woch., 4 janv. 1912).
- ASTIÉ. — Les Complications nerveuses dans le cours du traitement de la syphilis par le 606. Thèse de Bordeaux, 1912.
- BALZER et MARTINGAY. — Altérations des veines consécutives aux injections intraveineuses d'arséno-benzol. Essai d'un nouveau mode de préparation des solutions (Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., juin 1911).
- BAYET, DUJARDIN et DESNEUX. — Les Neuro-récidives après les injections de salvarsan et leur signification. (Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., juillet 1911).
- BALZER. — La Technique des injections I. M. huileuses d'arséno-benzol dans le traitement de la syphilis (Presse médicale, 2 avril 1913).
- BRUCKLER. — Beitrag zur kenntnis der Fieberhaften Reaktionen nach intra venösen Salvarsan-Injektion (Dermatologische Zeitschrift, 1912, n° 2).
- BAYET. — Le Néo-salvarsan
- BODIN. — Un an de pratique des injections intra-veineuses de 606 dans la syphilis (Clinique, 1912).
- BARDET. — Accidents de la salvarsano-thérapie (Bull. gén. de Thérap., 1911).
- BOURGEOIS. — La Question des troubles auriculaires par les injections de 606 (Progrès médical, 1911).
- BENARIO. — Bemerkungen über die Häufigkeit and Hochgradigkeit der Neuro-récidives nach salvarsan (Münch. Med. Woch., 1912, n° 40)
- BROCO. — Comment peut-on et doit-on à l'heure actuelle employer le salvarsan (Presse Méd., 1903).

- BOTELLA. — Des effets du 606 sur l'oreille interne (Arch. internat. de laryngologie, 1913, p. 749).
- COHEN. — Zwei bemerkenswerte Augenerkrankungen nach salvarsan (Berl. Klin. Woch., 1911, n° 49).
- CLUGESTEIN. — Fall von thrombose à distance nach intra-venöser Salvarsan-Injektion. (Dermat. Zeitsch., 1911, p. 1030).
- CAMUS. — Toxicité du 914 pour les centres nerveux (Ann. des mal. vén., 1913).
- XVII^e Congrès international des sciences médicales. Londres, séance du 11 août 1913.
- DUHOT. — Étude préliminaire et expérimentale sur le néo-salvarsan (Revue belge d'Urologie et de Dermatosyphiligraphie).
- DREYFUS. — Ueber Entstehung, Verhütung, und Behandlung von Neurorezidiven (Münch. Med. Woch., 1912, n° 40, 41, 42).
- DAVID. — 606 et nerf acoustique (Presse méd., 1911, p. 602).
- DARIER. — De l'Action nocive pour les veines et le sang, des sol. hypercalcalines d'arséno-benzol (Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1911).
- DE LAPERSONNE et LÉRI. — 606 et maladies des yeux (Arch. d'ophtalm., 1911).
- EMERY. — Du Rôle pathogène des impuretés minérales de l'eau distillée (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., juin 1912).
- De l'Origine des neuro-récidives dans la salvarsanothérapie et des moyens d'y remédier (La Clinique, 15 mars 1912).
- Contribution à l'étude des neuro-récidives (Clinique, 1912).
- Accidents dus au 606 (Clinique, 1912).
- L'ictère du salvarsan (Clinique, 1913).
- Observations sur accidents du néo-salvarsan (Clinique, 1913).
- Les Neuro-récidives (Clinique, 1913).
- EMERY et BOURDIER. — Pathogénie des accidents toxiques de la salvarsanothérapie (Clinique, 1912).
- EMERY et LACAPÈRE. — Des Accidents imputés au salvarsan et des moyens de les éviter (Clinique, 1912).
- EHRLICH. — Nervenstörungen und salvarsan behandlung (Berl. Klin. Woch., n° 51).
- La Toxicité du salvarsan (Bull. gén. thérap. Paris, 1911).

- FOUQUET et PÉPIN. — Sur la solution alcaline injectable de salvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., déc. 1911).
- FEJER. — Auge und. salvarsan (Berl. Klin. Woch., 1912, n° 15).
- FLEIG. — La Toxicité du salvarsan, 1914.
- FELIX. — 606 et troubles labyrinthiques (Presse méd. Paris, 1911, p. 641).
- GAUCHER, GOUGEROT et GUGGENHEIM. — Accidents dus à l'arsénobenzol (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., fév. 1911).
- GAUCHER et GOUGEROT. — Thrombose à distance consécutive à une injection intra-veineuse d'arsénobenzol (Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil., janv. 1912).
- GAUCHER. — Les morts par le 606 (Ann. des mal. vénér., 1912).
— Les dangers de l'arsénobenzol (Gaz. méd., Paris, 1911).
— Conséquences funestes de la confiance dans le traitement par le 606 (Bull. Acad. Méd., 1911).
— Le danger mortel du 606 (J. de méd. int. Paris, 1911).
- GASTOU. — A propos des injections de néo-salvarsan intra-veineuses et surtout intra-musculaires (Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil., février 1912).
- GELLÉ. — Nerf acoustique et salvarsan (Rev. hebdomadaire de laryngol., 1912).
- GERONNE et GUTMANN. — Zur frage der neurotropie der salvarsans (Berl. Klin. Woch., 1911, n° 11).
- GENNERICH. — Beitrag zur Aetiologie der Neurorecidive und zur neo-salvarsan behandlung (Berl. Klin. Woch., juin 1912).
- HUDELEAU, MONTLAUR et BODINEAU. — Recherches cliniques et expérimentales sur le néo-salvarsan (Bull. Soc. franç. Derm. et Syph., juin 1912).
- JEANSELME et VERNES. — 606 et fièvre (Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil., janv. 1912).
- JEANSELME. — Étude sur la fièvre consécutive à une première injection de salvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., décembre 1912).
- JEANSELME et COUTELA. — Névrite optique et 606 (Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp. Paris, 1911).
- JAMIN. — Le Salvarsan et ses accidents. Thèse de Paris, 1913.
- KLAUSNER. — Fern trombose nach endovenöser salvarsan injektion (Munch. Med. Woch., 1912, n° 6).
- LEREDDE et KUENEMANN. — Les accidents du 606 et leurs causes (Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil., décembre 1912).

- La fièvre du salvarsan (Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil., janvier 1912).
- Nouvelle étude sur les accidents attribués au salvarsan. Id., février 1912.
- LEREDDE. — Les Accidents du néo-salvarsan (Bull. Soc. franç. Derm. et Syph., nov. 1912).
- Sur les accidents consécutifs aux injections de 914. Id., décembre 1912.
- Les Petits accidents du salvarsan et leurs causes. Id., janvier 1913.
- Nouvelle note sur le mécanisme des petits accidents du 606 et 914. Id., février 1913.
- LEREDDE et JAMIN. — Sur un cas de mort avec convulsions épileptiformes chez un paralytique général traité par le salvarsan (Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., janv. 1914).
- LESSER. — Epileptiforme anfälle bei salvarsan (Berl. Klin. Woch., n° 13).
- LÉVY-BING. — Accidents consécutifs au 606. Y a-t-il moyen de les éviter (Paris méd., 1912).
- Manifestations nerveuses survenues chez des syphilitiques traités par 606 (Ann. des mal. vénériennes, 1914).
- LUBE. — Ueber epileptiforme anfälle nach salvarsan (Dermat. Zeitsch., 1913).
- MILIAN. — Les Intolérants du 606 (Bull. Soc. franç. Dermat. Syphil., décembre 1912).
- MILIAN, GIRAUD et DURET. — Toxicité du 914 (Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph., mai 1913).
- MILIAN. — L'Adrénaline antagoniste du salvarsan. Id., nov. 1913.
- Le 606 et les troubles de l'ouïe (Soc. méd. Hôp., 15 mars 1912).
- L'Ictère du 606 (Ann. des mal. vén., 1911).
- MISKDJIAN. — Les Morts par le 606. Thèse de Paris, 1913.
- MARSCHALKO et VESZPRÉMY. — Histologisches und Experimentelle Studien uber die salvarsantod (Arch. für Derm. und Syph., 1913).
- MOREL et MOURIQUAND. — Action du 606 à dose thérap. sur le foie, les reins et les principaux organes (Journ. de phys. et pathogén. Paris, 1913).
- NETTER. — Sur les cas de mort par 606 (Ann. des mal. vén., Paris, 1912).
- NICHOLS et HOUGH. — Présence de spirochètes dans le liq. céph.-

- rach. d'un syphil, atteint de neuro-récidive. (Journ. of the Am. med. Ass., janv. 1913).
- PINKUS.** — Zur Kenntniss der Hirnswellungserscheinungen während der syphilis behandlung (Dermat. Zeitsch., 1912, n° 8).
- QUEYRAT.** — Un an de pratique de l'arséno-benzol (Bull. Soc. franç. Derm. Syphil., janvier 1912).
- RAYAUT.** — Sur un type spécial d'acc. nerveux survenant brusquement de trois à cinq jours après la deuxième injection de 606, leur rapport avec l'anaphylaxie (Bull. et Mém. Soc. méd. hôp., Paris, 1911, p. 363).
- RAYAUT et CAIN.** — Les Accidents et contre-indications du 606 (Journ. méd. Français, 15 oct. 1914).
- Les réactions nerveuses tardives observées chez certains syphilitiques (Presse méd., 2 mars 1912).
 - Nouveau procédé d'injection intra-veineuse du néo-salv. (Presse méd., mars 1913).
- RENAUT.** — Le neurotropisme ou le méningotropisme à la période tertiaire est-il dû au salvarsan ou à la syphilis ? (Soc. méd. Hôp., janv. 1912).
- SPILLMANN et SIMON.** — Contribution à l'étude des inj. intra-vein. de 606 en sol. huileuses (Bull. Soc. franç. Derm. Syphil., juillet 1911).
- STUMPKÉ.** — Salvarsan und. Fieber (Deut. med. Woch., 1912, n° 4).
- SICARD, BIZARD, GUTMANN.** — Neurotropie du salvarsan. Neurotropisme d'alarme (Bull. Soc. méd. Hôp., Paris, juillet 1911).
- Labyrinthites et 606 (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1912).
- SULZER.** — De l'action élective sur le nerf optique des différents sels arsénicaux (Bull. Soc. franç. Derm. Syphil., nov. 1910).
- WECHSELNANN.** — La Pathogénie des morts par le salv., 1913. Ueber neo-salvarsan (Munch. med., Woch., 1912, n° 39).

Imp. de la Faculté de Méd., H. JOUVE et C^{ie}. 15, rue Racine, Paris — 2739-14
